

10/089444

IC10 Rec'd PCT/PTO 29 MAR 2002

PATENT
3868-0113P

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: VON FALKENHAUSEN, Christian et al.
Appl. No.: NEW Group:
Filed: March 29, 2002 Examiner:
For: PREPARATION CONTAINING ACTIVE AND/OR
AUXILIARY SUBSTANCES, WITH CONTROLLABLE
RELEASE OF SAID SUBSTANCES, AS WELL AS
ITS USE AND MANUFACTURE

LETTER

Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

March 29, 2002

Sir:

The PTO is requested to use the amended sheets/claims attached hereto (*which correspond to Article 19 amendments or to claims attached to the International Preliminary Examination Report (Article 34)*) during prosecution of the above-identified national phase PCT application.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fees required under 37 C.F.R. § 1.16 or under 37 C.F.R. § 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

By James M. Slattery Reg. No. 32,334
James M. Slattery, #28,380

JMS/ka
3868-0113P

P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
(703) 205-8000

Attachments

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)
 20 June 2001 (20.06.01)

International application No.
 PCT/EP00/09061

Applicant's or agent's file reference
 LTS 1999/022

International filing date (day/month/year)
 16 September 2000 (16.09.00)

Priority date (day/month/year)
 30 September 1999 (30.09.99)

Applicant

VON FALKENHAUSEN, Christian et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 14 April 2001 (14.04.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Juan Cruz

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 1999/022	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/09061	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/09/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/09/1999
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 26 56 387 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG, CH) 30. Juni 1977 (1977-06-30) Ansprüche 1, 2, 18, 26, 27, 31-34, 44, 45, 52, 60, 64, 65, 93, 10 Ansprüche 104, 105, 107 Seite 32, Zeile 2 - Zeile 13 Seite 57, Zeile 26 - Zeile 33 ---	1-23
A	EP 0 872 234 A (RÖHM GMBH) 21. Oktober 1998 (1998-10-21) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Abbildungen ---	1-23



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. April 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/04/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A ✓	US 3 625 214 A (TAKERU HIGUCHI) 7. Dezember 1971 (1971-12-07) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Abbildungen ----	1-23
A ✓	EP 0 010 987 A (BEECHAM) 14. Mai 1980 (1980-05-14) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Abbildungen -----	1-23

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09061

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2656387	A	30-06-1977	US 4029758 A	14-06-1977
			US 4029757 A	14-06-1977
			US 4031200 A	21-06-1977
			AT 365449 B	11-01-1982
			AT 923976 A	15-06-1981
			CA 1085295 A	09-09-1980
			CH 624846 A	31-08-1981
			DK 562276 A,B,	16-06-1977
			FI 763597 A,B,	16-06-1977
			FR 2335206 A	15-07-1977
			GB 1561100 A	13-02-1980
			GR 81307 A	11-12-1984
			IL 51096 A	16-09-1980
			JP 1395182 C	11-08-1987
			JP 52076419 A	27-06-1977
			JP 62000125 B	06-01-1987
			LU 76378 A	18-01-1978
			MC 1117 A	12-08-1977
			NL 7613922 A,B,	17-06-1977
			NO 764242 A,B,	16-06-1977
			NZ 182871 A	25-10-1979
			PH 14489 A	07-08-1981
			PT 65960 A,B	01-01-1977
			SE 438597 B	29-04-1985
			SE 7614123 A	25-08-1977
			US 4072551 A	07-02-1978
			US 4126502 A	21-11-1978
			ZA 7607136 A	26-10-1977
			PH 13712 A	09-09-1980
			US 4126503 A	21-11-1978
			AU 2051976 A	22-06-1978
			ES 454207 A	16-03-1978
			PH 13423 A	23-04-1980
			US 4083741 A	11-04-1978
			PH 16921 A	12-04-1984
			PH 12959 A	19-10-1979
			US 4307555 A	29-12-1981
			US 4349531 A	14-09-1982
			PH 13426 A	23-04-1980
			US 4165998 A	28-08-1979
			PH 17318 A	20-07-1984
			US 4069084 A	17-01-1978
			PH 12825 A	31-08-1979
			US 4069086 A	17-01-1978
			AU 514195 B	29-01-1981
			BE 849377 A	14-06-1977
			CA 1087974 A	21-10-1980
			PH 13279 A	27-02-1980
			PH 16400 A	22-09-1983
			US 4128445 A	05-12-1978
EP 872234	A	21-10-1998	DE 19715794 C	03-12-1998
			JP 10287589 A	27-10-1998
US 3625214	A	07-12-1971	NONE	
EP 0010987	A	14-05-1980	AU 528190 B	21-04-1983
			AU 5251079 A	15-05-1980

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09061

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0010987 A		CA 1146821 A	24-05-1983
		DE 2966275 D	10-11-1983
		DK 468379 A,B,	08-05-1980
		IE 48982 B	26-06-1985
		JP 1413113 C	27-11-1987
		JP 55088759 A	04-07-1980
		JP 62023576 B	23-05-1987
		NZ 192048 A	09-03-1982
		US 4268497 A	19-05-1981
		US 4308250 A	29-12-1981
		ZA 7905997 A	29-10-1980

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LTS 1999/022	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/09061	International filing date (day/month/year) 16 September 2000 (16.09.00)	Priority date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70		
Applicant LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 14 April 2001 (14.04.01)	Date of completion of this report 15 January 2002 (15.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09061

I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:***

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-14, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages 2-8,10-13,15-23, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages 1,9,14, filed with the letter of 08 October 2001 (08.10.2001)
- ☒ the drawings:
pages 1/5-5/5, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09061

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 17-23

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17-19
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See the supplemental box

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 20-23
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

See the supplemental box

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

1. Claims 17-19 pertain to subject matter which, in the opinion of this Examining Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). Accordingly, no report on the industrial applicability of the subject matter of these claims has been established (PCT Article 34(4)(a)(i)).
2. Claim 20 is completely unclear (PCT Article 6): after a carrier layer has been provided, said layer is coated with a further layer containing an active substance and/or an auxiliary (formation of a laminate). Drying of the laminate so obtained is followed by the step: "application of a thickness and/or width profile, which is necessarily adjustable, in the longitudinal extension of the laminate to achieve predeterminable release kinetics". This step defines neither WHAT is applied nor how a profile (of what? is active substance and/or auxiliary applied twice?) can be applied to an already dried active substance-/auxiliary-containing laminate.

Claims 21-23 are dependent on Claim 20 and therefore likewise unclear.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. The following documents are referred to:**

D1: DE-A-26 56 387 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG, CH) 30 June 1977 (1977-07-30)

D2: EP-A-0 872 234 (RÖHM GMBH) 21 October 1998 (1998-10-21) (mentioned in the application)

D3: US-A-3 625 214 (TAKERU HIGUCHI) 7 December 1971 (1971-12-07) (mentioned in the application)

D4: EP-A-0 010 987 (BEECHAM) 14 May 1980 (1980-05-14) (mentioned in the application)

2.1 D3, which is considered to represent the closest prior art, discloses:

a drug-delivery device in rolled-up form having an active-substance layer of either variable or constant thickness and a relatively moisture-impermeable layer (column 1, lines 32-36). Various embodiments are described (column 2, line 30 - column 3, line 8, the figures and column 5, lines 16-25).

The subject matter of Claim 1 differs from this device in pertaining to a laminate and in that

THIS PAGE BLANK (USPTO)

variation in the concentration of active substance is produced not by varying the thickness of the active-substance layer but by varying the concentration of active substance in the layer or varying the width of the active-substance layer.

The subject matter of Claim 1 is therefore novel (PCT Article 33(2)).

2.2 The problem addressed by the invention may therefore be seen to consist in providing an alternative drug-delivery device which enables active substance to be released in a variable manner over time and/or with respect to dose.

2.3 The solution to this problem proposed in Claim 1 of the present application involves an inventive step (PCT Article 33(3)). The reasons are as follows:

D1 describes a process yielding a solid, unit-dose drug-delivery device which comprises a plurality of layers (folded form) of a strip-like carrier material coated with a drug (two layers: carrier layer and drug layer). At least one of the plurality of layers forming the multilayer arrangement is drug-free (Claims 38, 41 and 44). Thus, the maximum possible difference in concentration (100% to 0%) is provided.

D1 refers to the possibility of influencing the release pattern and to rectal and/or vaginal use as well as to oral ingestion (page 31, last two paragraphs).

D2 discloses a laminar controlled-release drug

THIS PAGE BLANK (USPTO)

presentation in folded or rolled form comprising an active substance-containing polymer film, an adhesive layer and/or an intermediate layer and being (Claim 2, Figure 3). Variation in the concentration of active substance or in the release of active substance over time is not disclosed.

None of the citations in the search report discloses a rolled or folded drug-delivery device comprising a laminate of at least two layers, wherein the concentration of active substance or the width of the active substance-containing layer may be varied. D3 is the sole document to disclose continuous variation in the amount of active substance delivered. However, in D3 varying the thickness of the layer produces variation in the amount of active substance delivered. There is no suggestion of varying the width of the active substance-containing layer or the concentration of active substance in order to change the amount of active substance delivered.

- 2.4 Claims 2-16 are dependent on Claim 1 and therefore likewise meet the requirements of the PCT for novelty and inventive step.
- 2.5 The arguments advanced in 2.1-2.3 likewise apply to Claims 17-19, except that it is assumed that these claims relate to the preparations defined in Claims 1-16.
3. The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 17-19 in their present form. Patentability may depend of the wording of the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical treatment.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

REPLACED BY
ART. 4.1.1.1

Anmelder
FLACCUS, Rolf-Dieter
Bussardweg 10
50389 Wesseling
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

16. JAN. 2002

Erh.:

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 15.01.2002

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
LTS 1999/022

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP00/09061

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
16/09/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
30/09/1999

Anmelder
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Hanrieder-Kreuzer, K

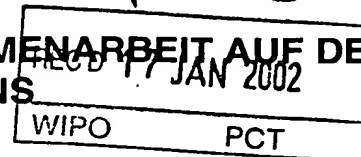
Tel. +49 89 2399-8081



10/10/2010
10/10/2010

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS



PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 1999/022	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09061	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 30/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 15.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Pregetter, M Tel. Nr. +49 89 2399 8719 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-14 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

2-8,10-13,15-23 ursprüngliche Fassung

1,9,14 eingegangen am 09/10/2001 mit Schreiben vom 08/10/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/5-5/5 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 17-23.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 17-19, bezüglich industrieller Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 20-23 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-19
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-19
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Die Ansprüche 17-19 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).
2. Der Anspruch 20 ist völlig unklar (Artikel 6 PCT): Nach dem Bereitstellen einer Trägerschicht, wird diese mit einer weiteren Schicht, die einen Wirk- und/oder Hilfsstoff enthält beschichtet (Ausbildung eines Laminats). Das so erhaltene Laminat wird getrocknet. Daraufhin folgt ein Schritt "Applizieren eines zur Erzielung einer vorgebbaren Freisetzungskinetik erforderlich modulierbaren Dicken- und/oder Breitenprofils in der Längenerstreckung des Laminats". Dieser Schritt definiert weder WAS appliziert wird, noch wie auf ein bereits getrocknetes wirk/hilfsstoffhältiges Laminat ein Profil (wovon?, wird zweimal Wirk- und/oder Hilfsstoff aufgetragen?) appliziert werden kann.
Ansprüche 21-23 sind von Anspruch 20 abhängig und deshalb ebenfalls unklar.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: DE 26 56 387 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG,CH) 30. Juni 1977 (1977-06-30)

D2: EP-A-0 872 234 (RÖHM GMBH) 21. Oktober 1998 (1998-10-21) in der Anmeldung erwähnt

D3: US-A-3 625 214 (TAKERU HIGUCHI) 7. Dezember 1971 (1971-12-07) in der Anmeldung erwähnt

D4: EP-A-0 010 987 (BEECHAM) 14. Mai 1980 (1980-05-14) in der Anmeldung erwähnt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 2.1. Dokument D3, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart die folgende Darreichungsform:

D3 beschreibt pharmazeutische Darreichungsformen, die eine Wirkstoffschicht, die entweder variable oder konstante Dicke aufweist, und eine relativ feuchtigkeitsundurchlässige Schicht in aufgerollter Form enthalten (Sp.1, Z.32-36). Verschiedene Ausführungsformen werden in Sp.2, Z.30-Sp.3, Z.8 und Abbildungen, sowie Sp.5, Z.16-25) beschrieben.

Von dieser Darreichungsform unterscheidet sich der Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch, daß es sich um ein Laminat handelt und daß die Variation der Konzentration des Wirkstoffes nicht durch Variation der Dicke der Wirkstoffschicht sondern durch Variation der Wirkstoffkonzentration in der Wirkstoffschicht oder durch Variation der Breite der Wirkstoffschicht erzielt wird.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 ist somit neu (Artikel 33 (2) PCT).

- 2.2. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß eine alternative Darreichungsform zur Verfügung gestellt wird, die eine zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis variierbare Freisetzung der Wirkstoffe ermöglicht.

- 2.3. Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung für diese Aufgabe vorgeschlagene Lösung beruht aus den folgenden Gründen auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):

Dokument D1 beschreibt ein Verfahren das zu einer festen pharmazeutischen Einheitsdosierungsform führt, die aus mehreren Lagen (gefaltete Form) eines bandförmigen Trägermaterials besteht, auf das ein Medikament aufgebracht wurde (2 Schichten, Trägerschicht und Medikamentenschicht). Wenigstens eine der mehreren Lagen, die die mehrlagige Anordnung bilden, ist frei von Medikament (Ansprüche 38, 41 und 44). Dieser Abfall von Medikament auf Medikamentenfrei stellt den höchstmöglichen Konzentrationsunterschied (100% auf 0%) dar.

Es wird auf die Möglichkeit, das Freisetzungsverhalten zu beeinflussen und auf eine Anwendung im rektalen und/oder vaginalen Bereich, sowie auf eine orale Einnahme verwiesen (S.31, letzten zwei Absätze).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Dokument D2 offenbart eine laminare Arzneiform mit kontrollierter Wirkstoffabgabe, die eine wirkstoffhaltige Polymerfolie, eine Klebeschicht und/oder eine Zwischenschicht enthält die sich in gefalteter oder gerollter Form befinden (Anspruch 2, Abb.3). Eine Änderung der Konzentration des Wirkstoffes oder eine Variation der Wirkstofffreigabe im zeitlichen Verlauf werden nicht offenbart.

Keines der Dokumente des Recherchenberichts offenbart eine gerollte oder gefaltete Darreichungsform, bestehend aus einem Laminat von mindestens zwei Schichten, die eine Variation der Konzentration des Wirkstoffs oder eine Variation in der Breite der Wirkstoffschicht enthält. Das einzige Dokument das eine Variation der Wirkstoffmenge in einer kontinuierlichen Lage offenbart ist D3. Hier wird jedoch die Änderung der Wirkstoffmenge durch Variation der Dicke der Schicht erreicht. Es gibt keinen Hinweis eine Änderung der Wirkstoffmenge durch Variation der Breite der Wirkstoffschicht oder durch Variation der Konzentration des Wirkstoffes zu erreichen.

- 2.4. Die Ansprüche 2-16 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in Bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.
- 2.5. Die selbe Argumentation wie unter Punkten 2.1-2.3 gilt auch für die Ansprüche 17-19, wobei jedoch angenommen wird, daß sich diese Ansprüche auf die Zubereitungen beziehen die in den Ansprüchen 1-16 definiert sind.
3. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 17-19 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

15

Geänderte

A N S P R Ü C H E

1. Wirk- und/oder Hilfsstoff(e) enthaltende Zubereitung für die zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis steuerbare Freisetzung dieser Stoffe, enthaltend ^{SP} mindestens zwei *ein lan au* Schichten (1, 2) in gerollter oder gefalteter Form, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) die erste Schicht mindestens einen Wirk- oder Hilfsstoff enthält, zumindest abschnittsweise durchgehend ist und mindestens einer der Parameter ~~Dicke~~, Breite und Konzentration des Wirk- bzw. Hilfsstoffs dieser Schicht nicht konstant ist, und daß
- b) die zweite Schicht durchgehend ist und eine geringere Feuchtigkeitsdurchlässigkeit als die erste Schicht besitzt.
9. Zubereitung nach einem oder mehreren der ~~vorhergehenden~~ Ansprüche, ^{SP} dadurch gekennzeichnet, daß beim spiralförmig *1 bis* aufgerollten Laminat die innenliegende Schicht (2) wirk- und/oder hilfsstoffhaltig ist.
14. Zubereitung nach einem oder mehreren der ~~vorhergehenden~~ Ansprüche, ^{SP} dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung *1 bi* die Freisetzung einer Initialdosis bewirkt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-14 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

2-8,10-13,15-23 ursprüngliche Fassung

1,9,14 eingegangen am 09/10/2001 mit Schreiben vom 08/10/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/5-5/5 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09061

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 17-23.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 17-19, bezüglich industrieller Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
 - ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 20-23 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
 - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 - ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
 - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09061

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-19
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-19
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Die Ansprüche 17-19 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).
2. Der Anspruch 20 ist völlig unklar (Artikel 6 PCT): Nach dem Bereitstellen einer Trägerschicht, wird diese mit einer weiteren Schicht, die einen Wirk- und/oder Hilfsstoff enthält beschichtet (Ausbildung eines Laminats). Das so erhaltene Laminat wird getrocknet. Daraufhin folgt ein Schritt "Applizieren eines zur Erzielung einer vorgebbaren Freisetzungskinetik erforderlich modulierbaren Dicken- und/oder Breitenprofils in der Längenerstreckung des Laminats". Dieser Schritt definiert weder WAS appliziert wird, noch wie auf ein bereits getrocknetes wirk/hilfsstoffhaltiges Laminat ein Profil (wovon?, wird zweimal Wirk- und/oder Hilfsstoff aufgetragen?) appliziert werden kann.
Ansprüche 21-23 sind von Anspruch 20 abhängig und deshalb ebenfalls unklar.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: DE 26 56 387 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG,CH) 30. Juni 1977 (1977-06-30)

D2: EP-A-0 872 234 (RÖHM GMBH) 21. Oktober 1998 (1998-10-21) in der Anmeldung erwähnt

D3: US-A-3 625 214 (TAKERU HIGUCHI) 7. Dezember 1971 (1971-12-07) in der Anmeldung erwähnt

D4: EP-A-0 010 987 (BEECHAM) 14. Mai 1980 (1980-05-14) in der Anmeldung erwähnt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 2.1. Dokument D3, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart die folgende Darreichungsform:

D3 beschreibt pharmazeutische Darreichungsformen, die eine Wirkstoffschicht, die entweder variable oder konstante Dicke aufweist, und eine relativ feuchtigkeitsundurchlässige Schicht in aufgerollter Form enthalten (Sp.1, Z.32-36). Verschiedene Ausführungsformen werden in Sp.2, Z.30-Sp.3, Z.8 und Abbildungen, sowie Sp.5, Z.16-25) beschrieben.

Von dieser Darreichungsform unterscheidet sich der Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch, daß es sich um ein Laminat handelt und daß die Variation der Konzentration des Wirkstoffes nicht durch Variation der Dicke der Wirkstoffschicht sondern durch Variation der Wirkstoffkonzentration in der Wirkstoffschicht oder durch Variation der Breite der Wirkstoffschicht erzielt wird.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 ist somit neu (Artikel 33 (2) PCT).

- 2.2. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß eine alternative Darreichungsform zur Verfügung gestellt wird, die eine zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis variiere Freisetzung der Wirkstoffe ermöglicht.

- 2.3. Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung für diese Aufgabe vorgeschlagene Lösung beruht aus den folgenden Gründen auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):

Dokument D1 beschreibt ein Verfahren das zu einer festen pharmazeutischen Einheitsdosierungsform führt, die aus mehreren Lagen (gefaltete Form) eines bandförmigen Trägermaterials besteht, auf das ein Medikament aufgebracht wurde (2 Schichten, Trägerschicht und Medikamentenschicht). Wenigstens eine der mehreren Lagen, die die mehrlagige Anordnung bilden, ist frei von Medikament (Ansprüche 38, 41 und 44). Dieser Abfall von Medikament auf Medikamentenfrei stellt den höchstmöglichen Konzentrationsunterschied (100% auf 0%) dar.

Es wird auf die Möglichkeit, das Freisetzungsverhalten zu beeinflussen und auf eine Anwendung im rektalen und/oder vaginalen Bereich, sowie auf eine orale Einnahme verwiesen (S.31, letzten zwei Absätze).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Dokument D2 offenbart eine laminare Arzneiform mit kontrollierter Wirkstoffabgabe, die eine wirkstoffhaltige Polymerfolie, eine Klebeschicht und/oder eine Zwischenschicht enthält die sich in gefalteter oder gerollter Form befinden (Anspruch 2, Abb.3). Eine Änderung der Konzentration des Wirkstoffes oder eine Variation der Wirkstofffreigabe im zeitlichen Verlauf werden nicht offenbart.

Keines der Dokumente des Recherchenberichts offenbart eine gerollte oder gefaltete Darreichungsform, bestehend aus einem Laminat von mindestens zwei Schichten, die eine Variation der Konzentration des Wirkstoffs oder eine Variation in der Breite der Wirkstoffschicht enthält. Das einzige Dokument das eine Variation der Wirkstoffmenge in einer kontinuierlichen Lage offenbart ist D3. Hier wird jedoch die Änderung der Wirkstoffmenge durch Variation der Dicke der Schicht erreicht. Es gibt keinen Hinweis eine Änderung der Wirkstoffmenge durch Variation der Breite der Wirkstoffschicht oder durch Variation der Konzentration des Wirkstoffes zu erreichen.

- 2.4. Die Ansprüche 2-16 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.
- 2.5. Die selbe Argumentation wie unter Punkten 2.1-2.3 gilt auch für die Ansprüche 17-19, wobei jedoch angenommen wird, daß sich diese Ansprüche auf die Zubereitungen beziehen die in den Ansprüchen 1-16 definiert sind.
3. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 17-19 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

15 10/089444
JC10 Rec'd PCT/PTO 29 MAR 2002

Geänderte A N S P R Ü C H E

1. Wirk- und/oder Hilfsstoff(e) enthaltende Zubereitung für die zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis steuerbar Freisetzung dieser Stoffe, enthaltend ^{SP} mindestens zwei *kein Laminat* Schichten (1, 2) in gerollter oder gefalteter Form, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) die erste Schicht mindestens einen Wirk- oder Hilfsstoff enthält, zumindest abschnittsweise durchgehend ist und mindestens einer der Parameter ~~Dicke~~, Breite und Konzentration des Wirk- bzw. Hilfsstoffs dieser Schicht nicht konstant ist, und daß
- b) die zweite Schicht durchgehend ist und eine geringere Feuchtigkeitsdurchlässigkeit als die erste Schicht besitzt.
9. Zubereitung nach einem oder mehreren der ~~vorhergehenden~~ Ansprüche ^{SP}, dadurch gekennzeichnet, daß beim spiralförmig *<1 bis 7* aufgerollten Laminat die innenliegende Schicht (2) wirk- und/oder hilfsstoffhaltig ist.
14. Zubereitung nach einem oder mehreren der ~~vorhergehenden~~ Ansprüche ^{SP}, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung *<1 bis 1* die Freisetzung einer Initialdosis bewirkt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AMENDED CLAIMS

1. Preparation containing active and/or auxiliary substance(s), for the time- and/or dose-controllable release of said substances, comprising a laminate made up of at least two layers (1, 2) in rolled or folded shape, characterized
 - a) in that the first layer contains at least one active or auxiliary substance, is continuous at least in sections thereof, that at least one of the parameters width and concentration of the active and/or auxiliary substance of this layer is not constant, and that
 - b) the second layer is continuous and possesses a lower moisture permeability than the first layer.
2. Preparation according to Claim 1, characterized in that in the longitudinal direction of the carrier layer (1), active substance-containing regions of a matrix layer (2) alternate at distances with active substance-free regions of the carrier layer (1).
9. Preparation according to one or more of claims 1 to 7, characterized in that in the spirally rolled-up laminate the inner layer (2) contains active and/or auxiliary substances.
14. Preparation according to one or more of claims 1 to 12, characterized in that the preparation effects the release of an initial dose.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 1999/022	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09061	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 30/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 15.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Pregetter, M Tel. Nr. +49 89 2399 8719 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Wirk- und/oder Hilfsstoffe enthaltende Zubereitung mit steuerbarer Freisetzung dieser Stoffe, sowie ihre Verwendung und Herstellung.

Die Erfindung betrifft Wirk- und/oder Hilfsstoffe enthaltende Zubereitungen zur zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis steuerbaren Freisetzung dieser Stoffe, wobei die Zubereitungen mindestens zwei Schichten in gerollter oder gefalteter Form enthalten.

Wirkstoff enthaltende Zubereitungen beliebiger Darreichungsform geben ihren Wirkstoff in der Regel durch Diffusion bzw. Zerfall ab, woraus in der Regel eine nicht-lineare Freisetzungskinetik resultiert. Ausführungsformen solcher Systeme können als orale, rektale oder vaginale Darreichungsformen, erforderlichenfalls auch als Implantate appliziert werden.

Eine häufige Anforderung an die Applikationsform stellt dabei die lineare Wirkstofffreisetzung aus der Zubereitung dar. Es kann aber auch wünschenswert sein, das Freisetzungsprofil entsprechend spezifischen Anforderungen an eine Therapieform beliebig zu modulieren. Zubereitungen für solche kontrollierte oder gesteuerte, beispielsweise lineare, Wirkstoffabgabe sind zumeist kompliziert im Aufbau und teuer in der Herstellung.

Aus dem Stand der Technik sind eine Anzahl von Wirk- und Hilfsstoff enthaltende Zubereitungen insbesondere mit retardierender Freigabe der Inhaltsstoffe bekannt.

DE 43 41 442 beschreibt eine orale Darreichungsform, welche aus einer zentralen, Wirkstoff enthaltenden, nicht erodierbaren Schicht und einer weiteren, diese Schicht ummantelnden, weitgehend wirkstofffreien, erodierbaren Schicht be-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

steht. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch passiv Diffusion aus der zentralen Schicht, welche dem Freisetzungsmedium mit einer definierten Fläche ausgesetzt ist. Die Verminderung der durch Diffusion pro Zeiteinheit freigesetzten Wirkstoffmenge wird durch zusätzlich aus der Mantelschicht infolge Erosion freiwerdender Kernflächen freigesetzten Wirkstoff kompensiert. Das Prinzip der Bereitstellung neuer, "unverbrauchter" Oberflächen mittels Erosion weitgehend wirkstofffreier Deckschichten ermöglicht durch gezielte Wahl von Kern- bzw. Mantelschichtgeometrien eine weitgehende Modulation der Freisetzungskinetik. Der Kern der Erfindung des vorgenannten Dokumentes umfaßt demnach das sukzessive Bereitstellen neuer Oberflächen von wirkstoffhaltigen Schichten.

US 3,625,214 beschreibt eine flächenhafte, spiralförmig aufgerollte Darreichungsform, welche zwei Schichten umfaßt, wobei die nach außen gewandte Schicht eine in Wasser lösliche, jedoch impermeable, wirkstofffreie Folie ist, welche mit einer nach innen gewickelten, wasserlöslichen und Wirkstoff enthaltenden Matrix beschichtet ist, wobei diese Matrix längs ihrer Ausdehnung ein Dickenprofil aufweisen kann.

Wenn diese Darreichungsform einer Körperflüssigkeit ausgesetzt wird, so erodiert bzw. löst sich die äußere Schicht und legt infolgedessen wirkstoffhaltiges Matrixmaterial frei. Dieses löst sich in der Körperflüssigkeit und setzt damit Wirkstoff frei. Infolge der spiralförmigen Aufwicklung werden innere Bereiche verzögert freigelegt, wodurch eine retardierende Wirkstofffreisetzung erfolgt, die durch unterschiedliche Dicken der wirkstoffhaltigen Matrix dosismoduliert ausgeprägt sein kann. Die Steuerung der Wirkstofffreisetzung erfolgt hier also zeitlich durch das Freilegen neuer Oberflächen und hinsichtlich der Dosis durch unterschiedliche Dicken der wirkstofftragenden Schicht.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DE 197 15 794 C1 beschreibt eine laminare Arzneiform und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Die Erfindung zur kontrollierten Wirkstoffabgabe umfaßt spiralförmig aufgerollte oder gefaltete Schichten auf einer Polymerfolie, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält. Die Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die äußere, den Verdauungssäften zugängliche Oberflächen der wirkstoffhaltigen Polymerfolie im aufgerollten oder gefalteten Zustand höchstens 25% ihrer gesamten Oberfläche beträgt und die aufgerollten oder gefalteten Schichten so aneinander haften, daß die laminare Arzneiform im Freigabetest nach USP 23, Methode A, Apparat 2, bei 37⁰C und 50 Upm im künstlichen Magensaft ihre spiralförmig aufgerollte oder gefaltete Form über mindestens eine Stunde beibehält und wenigstens 30% des enthaltenden Wirkstoffs im aufgerollten oder gefalteten Zustand freigesetzt werden.

US 4,767,627 beschreibt eine wirkstoffliefernde Zubereitung mit verlängerter Verweilzeit im Magen, die eine flächenhafte Ausgestaltung eines erodierbaren Polymers umfaßt, welches einen darin enthaltenden Wirkstoff über eine kontrollierte, vorherbestimmbare und verlängerte Zeitdauer freisetzt.

US 4,268,497 beschreibt eine Zubereitung zur oralen Verabreichung in der Veterinärmedizin, die ein Medikament in einer erodierbaren Folie enthält. Die Folie weist eine erste Form auf, die eine orale Verabreichung ermöglicht, und eine zweite Gestalt im Magen, durch die sie zurückgehalten wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ausgehend vom vorg. genannten Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Applikationsform für eine Wirkstoff enthaltende Zubereitung anzugeben, die weniger kompliziert in der Herstellung ist und mit einfachen sowie kostengünstigen Mitteln eine beliebig modulierbare Freisetzung ermöglicht.

Zur Lösung der Aufgabe wird vorgeschlagen, daß eine Zubereitung, welche die im Oberbegriff des Hauptanspruchs genannten Merkmale aufweist, erfindungsgemäß in der ersten Schicht mindestens einen Wirk- oder Hilfsstoff enthält, und daß diese Schicht zumindest abschnittsweise durchgehend ist, und daß mindestens einer der Parameter Dicke, Breite und Konzentration des Wirk- bzw. Hilfsstoffs dieser Schicht nicht konstant ist. Außerdem sind die erfindungsgemäßen Zubereitungen dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Schicht durchgehend ist und eine geringere Feuchtigkeitsdurchlässigkeit als die erste Schicht aufweist.

Danach betrifft die Erfindung eine Wirk- und/oder Hilfsstoffe enthaltende Zubereitung mit den genannten Merkmalen, zur zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis steuerbaren Freisetzung dieser Stoffe, wobei diese Zubereitung mindestens zwei Schichten (1, 2) in gerollter oder gefalteter Form enthält.

Die Trägerschicht (1) kann entweder in ihrer gesamten Länge von einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht (2) bedeckt sein, sie kann in Längsrichtung aber auch wirkstofffreie Bereiche aufweisen, so daß sich wirkstoffhaltige und wirkstofffreie Bereiche in Abständen abwechseln. Ferner kann die Trägerschicht in ihrer Längsrichtung auch Bereiche mit Matrixschichten aufweisen, welche unterschiedliche Wirk- und/oder Hilfsstoffe enthält n.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Besonders vorteilhaft sind Ausführungsformen, welche mindestens eine durchgehende und im wesentlichen feuchtigkeits- und undurchlässige Schicht aufweisen. Auch diese Schicht kann, wenn dies vorteilhaft erscheint, Wirkstoffe oder Hilfsstoffe enthalten, oder beides zusammen.

Durch diese feuchtigkeitsundurchlässige Schicht hindurch erfolgt die Diffusion von Wasser oder Körperflüssigkeiten - und der damit verbundene Abbau der Schicht durch Erosion, Auflösen etc. - langsamer, als dies bei den wirkstoffhaltigen Schichten der Fall ist, so daß bei letzteren der Abbau der Schicht und damit die Wirkstofffreisetzung schneller eintritt.

Eine weitere Ausgestaltung sieht vor, daß wenigstens eine der Schichten(2) des Laminats in Körperflüssigkeit löslich beziehungsweise erodierbar ist, und eine andere Schicht (1) weniger gut löslich oder schwerer erodierbar, oder sogar unlöslich beziehungsweise nicht erodierbar ist.

Dabei ist zu beachten, daß zwischen Löslichkeit bzw. Abbaubarkeit einerseits und der Dicke des Materials andererseits eine Wechselbeziehung besteht. So kann ein weitgehend unlösliches Material verhältnismäßig dünn ausgestaltet sein, während andererseits bei der Verwendung von feuchtigkeitsdurchlässigen, leichter löslichen, erodierbaren oder bioabbaubaren Materialien die Schichten entsprechend dicker sein müssen.

Üblicherweise ist die Wirkstoffkonzentration im Längsverlauf der wirkstoffhaltigen Schicht überall gleich groß. Jedoch kann es von Vorteil sein, wenn entsprechend einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung die Konzentration des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe in Bezug auf die Längserstreckung der wirkstoffhaltigen Schicht (n) unterschiedlich hoch ist. Die Konzentrationsunterschiede können dabei vorzugsweise in Form eines Konzentrationsgradienten ausge-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

staltet sich in, oder in Form eines andersartig variablen Konzentrationsprofils.

Weiterhin kann von dem Merkmal Gebrauch gemacht sein, daß wenigstens eine Schicht haftklebend ist.

Die Wirkstoffschicht, auch als Matrix bezeichnet, kann über ihre gesamte Länge eine einheitliche Dicke aufweisen, wobei dann die Breite dieser Schicht über die Ausdehnung in Längsrichtung variieren kann. Daraus ergibt sich dann das sogenannte Breitenprofil.

In einer Ausführungsform der Erfindung kann bei einem aufgerollten Laminat die außen liegende Schicht wirk- und/oder hilfsstoffhaltig sein.

Es kann aber auch in einer anderen Ausführungsform eine haftklebende, flüssigkeitslösliche Wirkstoffschicht auf der Innenseite der Wicklung vorgesehen sein, so daß dadurch die weitgehend wirkstofffreie Trägerschicht eine frühzeitige Wirkstoffabgabe verhindert. Wird diese spiralförmig aufgerollte Zubereitung einer Körperflüssigkeit ausgesetzt, so löst sich der wirkstoffhaltige Kleber und entrollt das System partiell. Entsprechend der jeweils momentan freiliegenden Fläche kann dann Wirkstoff durch Diffusion oder Lösung aus der Schicht in die Körperflüssigkeit übertreten. Das Freisetzungsprofil wird damit durch die Geometrie der Wirkstoffschicht gesteuert. Dabei werden durch langsames Entrollen des Systems sukzessiv neue wirkstoffhaltige Flächen freigelegt, so daß sich das Freisetzungsprofil aus Schichtgeometrie und Entrollgeschwindigkeit ergibt.

Bei einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung kann die Maßnahme vorgesehen sein, daß sich die wirkstoffhaltige Schicht auf der Außenseite der Spirale befindet, während die Innenwicklung durch die Trägerschicht gebildet wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Vorteil dieser Ausführungsform ist die Initialdosis, welche durch die wirkstoffhaltige Außenwicklung bereitgestellt wird.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß Schichtbereiche mit Wirk- und/oder Hilfsstoffen vorhanden sind, die hinsichtlich ihrer Inhaltsstoffe beziehungsweise deren Löslichkeits-, Klebkraft- oder Erosionseigenschaften unterschiedlich sind.

Damit kann das Freisetzungsprofil zusätzlich weiter moduliert und insbesondere dabei dosismoduliert aufgeprägt werden. Die Steuerung der Wirkstofffreisetzung erfolgt bei dieser Ausgestaltung in zeitlich folgenden "Schüben" durch das Freilegen unterschiedlicher Oberflächen mit unterschiedlichen Wirk- und Hilfsstoffen.

Die Erfindung gestattet damit die Freisetzung unterschiedlicher Wirkstoffe mit differierender Freisetzungskinetik. Beispielsweise kann die Wirkstoffschicht durch zwei unterschiedliche Wirkstoffe tragende Bereiche gebildet sein, wobei einer dieser Bereiche eine gepulste Abgabe bereitstellt, während ein anderer Bereich eine kontinuierliche Wirkstoffabgabe ermöglicht.

Die Erfindung umfaßt weiter die Möglichkeit, daß das flächenförmig vorliegende Laminat auf einen Wickelkern aufgewickelt wird, welcher nach Beendigung der Wickelung entfernt wird, so daß eine zentrale Aussparung entsteht. Diese kann einen Durchmesser von 0,5 bis 30 mm aufweisen, bevorzugt 1 bis 10 mm, besonders bevorzugt 2 bis 5 mm.

Weiterhin kann aber auch der Wickelkern als Bestandteil der Zubereitung im System verbleiben, wobei dieser Wickelkern kompakt oder hohl, als Ring vorliegend ausgeprägt sein, einen Wirkstoff enthaltend oder weitgehend wirkstofffrei ausgeführt sein kann. Darüber hinaus kann die Struktur des Wick-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

kelkerns die maximal Breite des Laminats überschritten.
Der Durchmesser dieses Wickelkerns liegt bei 0,5 mm bis 30 mm, bevorzugt bei 1 bis 10 mm und besonders bevorzugt bei 2 bis 5 mm.

Die Wirkstofffreisetzung kann über Diffusion und/oder Lösen des Wirkstoffes aus einer in sauren und/oder basischen Milieu weitgehend unlöslichen Wirkstoffschicht erfolgen, oder durch Zerfall oder Lösung einer in sauren und/oder basischen Milieu löslichen Wirkstoffschicht.

Für eine Ausprägung eines vorgegebenen Wirkstofffreisetzungssprofils kann es von Vorteil sein, daß die Dicke einer Schicht im Bereich zwischen 1 μm und 500 μm liegt, bevorzugt zwischen 5 μm und 150 μm , besonders bevorzugt zwischen 10 μm und 30 μm . Die Breite einer wirkstoffhaltigen Schicht kann im Bereich zwischen 1 mm und 50 mm liegen, bevorzugt zwischen 1 mm und 30 mm, besonders bevorzugt zwischen 10 mm und 30 mm.

Für die Erfindung kann es weiterhin von Vorteil sein, wenn die Fläche der Wirkstoffschicht, bezogen auf die Trägerschicht, im Bereich zwischen 1 und 99% liegt, bevorzugt zwischen 10 und 80%, besonders bevorzugt zwischen 30 und 70%. Die abgewickelte Länge des Gesamtsystems kann vorteilhaft im Bereich zwischen 5 mm und 300 mm liegen, bevorzugt zwischen 10 mm und 200 mm, besonders bevorzugt zwischen 10 mm und 50 mm.

Hinsichtlich des Freisetzungssprofils sind solche Ausführungsformen der Erfindung besonders bevorzugt, welche sich durch einen linearen Freisetzungsverlauf auszeichnen. Des weiteren sind Ausführungsformen besonders bevorzugt, welche die Fähigkeit zur Freisetzung einer Initialdosis aufweisen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Die Initialdosis kann beispielsweise durch eine wirkstoffhaltige Außenwicklung bereitgestellt werden.

Es kann auch von Vorteil sein, wenn die erfindungsgemäßen gerollten oder gefalteten Zubereitungen an den Seiten, die den Längsseiten der jeweiligen Schichten entsprechen, mit zusätzlichen Abdeckschichten versehen werden. Dadurch wird ein Schutz gegenüber dem Angriff von Wasser oder Körperflüssigkeiten geschaffen. Vorzugsweise enthalten diese seitlichen Abdeckschichten im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässige Materialien.

Zur Herstellung geeigneter Darreichungsformen werden die erfindungsgemäßen aufgerollten oder gefalteten Zubereitungen vorzugsweise in ein Substrat eingebettet, welches aus einem im sauren oder basischen Milieu löslichen Stoff bestehen kann, beispielsweise in Form von Hart- oder Weichgelatine kapseln.

Eine Verwendung der Zubereitung nach der Erfindung ist zur steuerbaren Freisetzung von Wirkstoff im Magensaftbereich vorgesehen. Sie kann jedoch auch zur steuerbaren Freisetzung von Wirkstoff im Gastrointestinaltrakt, insbesondere im Dünndarm vorgesehen sein. Ein solcher Unterschied ergibt sich in an sich bekannter Art in Abhängigkeit vom pH-Wert der Körperflüssigkeit einerseits im sauren Bereich des Magens, oder andererseits im neutralen oder basischen Bereich des Dünndarms. Vorzugsweise dient die Zubereitung zur beliebig modulierbaren Steuerung und insbesondere zur linearen Steuerung der Wirkstofffreisetzung. Schließlich kann die Freisetzung von Wirkstoff auch im Dickdarm vorgesehen sein.

Schließlich kann die Zubereitung zur steuerbaren Freisetzung von Wirkstoff und Hilfsstoff, beispielsweise in Form

THIS PAGE BLANK (USPTO)

eines Formlings wie Zäpfchen, im Anal- oder vaginal reich Verwendung finden, oder auch als Implantat.

Geeignete Wirkstoffe finden sich in den Wirkstoffgruppen der Parasympatholytika (zum Beispiel Scopolamin, Atropin, Berlactyzin), der Cholinergika (z.B. Physostigmin, Nicotin), der Neuroleptika (z.B. Chlorpromazin, Haloperidol), der Monoaminoxidasehemmer (z. B. Tranylcypromin, Selegilin), der Sympathomimetika (z. B. Ephedrin, D-Norpseudoephedrin, Salbutamol, Fenfluramin), der Sympatholytika und Antisymphathotonika (z. B. Propanolol, Timolol, Bupranolol, Clonidin, Dihydroergotamin, Naphazolin), der Anxiolytika (z. B. Diazepam, Triazolam), der Lokalanästhetika (z. B. Lidocain), der zentralen Analgetika (z. B. Fentanyl, Sufentanil), der Antirheumatika (z. B. Indomethacin, Piroxicam, Lornoxicam), der Koronartherapeutika (z. B. Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat), der Östrogene, Gestagene und Androgene, der Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Clemastin, Terfenadin), der Prostaglandinderivate, der Vitamine (z. B. Vitamin E, Cholecalciferol), der Cytostatika und der herzwirksamen Glykoside wie beispielsweise Digitoxin und Digoxin.

Als Bestandteile im Grundmaterial der Wirkstoff enthaltenden Schichten können dabei Polymere wie Polyisobutylene, Ester des Polyvinylalkohols, Polyacryl-, Polymethacryl- und Polymethylmethacrylsäure und deren Derivate, Naturkautschuk, Styrol, Isopren und Styrol-Butadien-Polymerisate oder Siliconpolymere, Harzbestandteile wie gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffharze, Derivate des Abietylalkohols und des β -Pinens, Weichmacher wie Phthalsäureester, Triglyceride und Fettsäuren, sowie eine Reihe weiterer, dem Fachmann bekannter Stoffe Verwendung finden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Für die als unlöslich ausgeführten Schichten sind mehrere, insbesondere für pharmazeutische Produkte akzeptable Materialien grundsätzlich geeignet: Polyvinylalkohol, Styrol-Dien-Blockcopolymere, Polyurethane, Polyvinylchlorid, Polymethacrylate, Polyacrylat, Polymethylacrylat, Polymethylmethacrylat und Derivate, Polyolefine sowie Polyester, um nur einige Beispiele zu nennen.

Ein Verfahren zum Herstellen einer Zubereitung nach der Erfindung ist gekennzeichnet durch die im Anspruch 20 aufgezählten Arbeitsschritte. Eine Ausgestaltung des Verfahrens sieht vor, daß zur Erzielung eines gewünschten Freisetzungsprogrammes nach der Applikation Teile der Wirk- und/oder Hilfsstoffschicht in der Längserstreckung des Laminats entfernt oder zusätzlich hinzugefügt werden. Auch können dem Laminat weitere aktive Schichten hinzukaschiert werden. Schließlich sieht ein letzter Schritt des Verfahrens vor, daß die Zubereitung in ein Substrat eingebettet wird.

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachstehenden Erläuterung einiger in den Zeichnungen schematisch dargestellter Ausführungsbeispiele.

Dabei zeigen die Figuren I a/b, Figur II a-g, die Figuren III und IV, die Figur V a/b sowie die Figuren VI a/b jeweils in Seitenansicht oder in Draufsicht erfindungsgemäße Zubereitungen in einem diese Zubereitungen enthaltenden Substrats.

Die Ausführungsform gemäß Fig. Ia zeigt eine haftklebende, wasserlösliche Wirkstoffschicht (2) auf der Wicklungs-Innenseite, wobei die wirkstofffreie Trägerschicht (1) eine frühzeitige Wirkstoffabgabe verhindert.

Wird dies aufgerollt Zubereitung Körperflüssigkeit aus-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

g setzt, so löst sich der wirkstoffhaltig Kl b r und entrollt das System partiell. Dabei kann entsprechend der jeweils freiliegenden Fläche Wirkstoff durch Diffusion oder Lösung aus der Schicht (2) in die Körperflüssigkeit übertreten. Das Freisetzungprofil wird damit durch die Geometrie der Wirkstoffschicht gesteuert, wobei durch langsames Entrollen des Systems sukzessiv neue wirkstoffhaltige Flächen freigelegt werden und sich das Freisetzungsprofil aus Schichtgeometrie und Entrollgeschwindigkeit ergibt.

Gemäß Fig. I befindet sich die wirkstoffhaltige Schicht (2) auf der Außenseite der Spirale, während die Innenwicklung durch die Trägerschicht gebildet wird. Vorteil dieser Ausführungsform ist die Initialdosis, welche durch die wirkstoffhaltige Außenwicklung bereitgestellt wird.

Die Figuren II a, d, f, g zeigen jeweils unterschiedliche Ausführungsformen des teilentrollten Systems in Draufsicht, während die Figuren II d, c, e die Ausführungsformen in Seitenansicht darstellen.

Das System gemäß Fig. II a, b ermöglicht eine zeitlich gepulste Wirkstoffabgabe, während die Ausführungsformen II d, e ein moduliertes An- bzw. Abschwellen der Abgabe zur Folge haben.

Fig. II f betrifft eine Ausprägung, welche ein langsames An- bzw. Abfluten des Wirkstoffs bereitstellt. Fig. II g zeigt eine andere Ausführungsform, bei welcher eine konstante Wirkstoffabgabe bereitgestellt wird, wie sie in der Pharmazie als Freisetzung nullter Ordnung bekannt ist.

Die Erfindung gestattet darüber hinaus die Freisetzung unterschiedlicher Wirkstoffe mit differierender Freisetzungskinetik. Beispielsweise zeigt Figur III eine Ausführung dieser Art, wobei die Wirkstoffschicht durch zwei unterschiedlich , Wirkstoffe tragende Bereiche (Fig. III, 2,3)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

gebildet wird und in diesem Fall der Bereich 2 eine gepulste Abgabe bereitstellt, während Bereich 3 eine kontinuierliche Wirkstoffabgabe ermöglicht.

Die Ausführungsform in Fig. IV umfaßt ebenfalls zwei Bereiche: Der Bereich 2 ist hierbei als wirkstoffhaltiger, wasserlöslicher Kleber ausgeführt, Bereich 3 hingegen als weitgehend wirkstofffreier oder wirkstoffhaltiger, jedoch wasserunlöslicher Dichtbereich. Hierbei übernimmt der wasserunlösliche Dichtbereich an den Rändern eine Schutzfunktion, denn ohne diese Barriere würde im ausgerollten Zustand über die Seiten frühzeitig Wirkstoff freigesetzt werden. Die Stabilität der aufgerollten Zubereitung wird in diesem Fall durch den zentral aufgetragenen Kleber im Bereich 2 und nur unwesentlich durch den Barrierebereich erzeugt. Hierbei wird sichergestellt, daß Wirkstoff ausschließlich über die abgerollten, freigelegten Flächen freigesetzt wird. Vorstellbar ist aber auch, daß zu diesem Zweck die Stirnflächen eines aufgerollten Systems langsam löslich verklebt oder versiegelt werden.

Weiterhin kann von Vorteil sein, eine weitere Schicht, welche beispielsweise die haftklebenden Eigenschaften übernimmt, in das System aufzunehmen.

Fig. V a, e zeigt ein Beispiel dieser Ausführungsform. In Drauf- beziehungsweise Seitenansicht. Dabei kann diese Schicht wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei, in Wasser löslich oder unlöslich ausgeführt sein.

Fig. VI a, b zeigt in Auf- beziehungsweise Seitenansicht die erfindungsgemäße Zubereitung in einem diese Zubereitung enthaltenden Substrat 5, welche aus einem im sauren und/oder basischen Milieu löslichen Stoff besteht.

Eine derartige Ausprägung der Erfindung kann von Vorteil sein, sofern die Trägerschicht erodierbar oder in Wasser

THIS PAGE BLANK (USPTO)

löslich ist. Darüber hinaus kann die haftklebende Schicht unlöslich sein.

Die Figur VI zeigt das die erfindungsgemäße Zubereitung eindeckende Substrat 5 in Draufsicht (VI a) beziehungsweise in Seitenansicht (VI b). Die Zubereitung kann als Hart- beziehungsweise Weichgelatine kapsel ausgeführt sein, sie kann aber auch in Zäpfchenform vorliegen.

Die Erfindung ist unkompliziert auszuführen und löst in optimaler Weise die eingangs gestellte Aufgabe.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A N S P R Ü C H E

1. Wirk- und/oder Hilfsstoff(e) enthaltende Zubereitung für die zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis steuerbare Freisetzung dieser Stoffe, enthaltend mindestens zwei Schichten (1, 2) in gerollter oder gefalteter Form, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) die erste Schicht mindestens einen Wirk- oder Hilfsstoff enthält, zumindest abschnittsweise durchgehend ist und mindestens einer der Parameter Dicke, Breite und Konzentration des Wirk- bzw. Hilfsstoffs dieser Schicht nicht konstant ist, und daß
 - b) die zweite Schicht durchgehend ist und eine geringere Feuchtigkeitsdurchlässigkeit als die erste Schicht besitzt.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils in Längsrichtung der Trägerschicht (1) wirkstoffhaltige Bereiche einer Matrixschicht (2) mit wirkstofffreien Bereichen der Trägerschicht (1) in Abständen abwechseln.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine durchgehende und im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässige Schicht aufweist.
4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässige Schicht einen oder mehrere Wirkstoffe und / oder Hilfsstoffe enthält.
5. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine der Schichten(2) des Laminats in Körperflüssigkeit lös-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

lich beziehungsweise erodierbar ist, und eine andere Schicht (1) weniger gut löslich oder schwerer erodierbar, oder sogar unlöslich beziehungsweise nicht erodierbar ist.

6. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe in Bezug auf die Längserstreckung der wirkstoffhaltigen Schicht(en) unterschiedlich hoch ist, vorzugsweise in Form eines Konzentrationsgradienten oder eines andersartig variablen Konzentrationsprofils.
7. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine Schicht, insbesondere die Matrixschicht (2), haftklebend ist.
8. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß beim spiralförmig aufgerollten Laminat die außenliegende Schicht (2) wirk- und/oder hilfsstoffhaltig ist.
9. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß beim spiralförmig aufgerollten Laminat die innenliegende Schicht (2) wirk- und/oder hilfsstoffhaltig ist.
10. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Schicht Bereiche mit Wirk- und/oder Hilfsstoffen aufweist, die sich hinsichtlich ihrer Löslichkeits-, Klebkraft- oder Erosionseigenschaften unterscheiden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

11. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei Ausbildung in Form eines Wickels einen Wickelkern aufweist, der wahlweise aus in Körperflüssigkeit löslichem oder unlöslichem Material besteht.
12. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß im Zentrum des Wickels eine röhrenförmige Aussparung von mindestens 0,5 mm Durchmesser ausgebildet ist.
13. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine lineare Wirkstofffreisetzung bewirkt.
14. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung die Freisetzung einer Initialdosis bewirkt.
15. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß diejenigen Seiten der spiralförmig aufgerollten oder gefalteten Zubereitung, welche den Längsseiten der jeweiligen Schichten entsprechen, mit zusätzlichen Abdeckschichten versehen sind, wobei diese Abdeckschichten vorzugsweise im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässige Materialien enthalten.
16. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung in ein Substrat (5) eingebettet ist, welches vorzugsweise aus einem im sauren oder basischen Milieu löslichen Stoff besteht.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

17. Verwendung der Zubereitung beispielsweise in Form eines aufgerollten Formlings zur gesteuerten Freisetzung von Wirk- und/oder Hilfsstoff im Anal- oder Vaginalbereich oder als Implantat.
18. Verwendung der Zubereitung zur oralen Applikation zwecks Freisetzung von Wirk- und/oder Hilfsstoff im Gastrointestinaltrakt, insbesondere im Dünndarm oder Dickdarm.
19. Verwendung der Zubereitung zur oralen Applikation zwecks Freisetzung von Wirk- und/oder Hilfsstoff im Magensaftbereich.
20. Verfahren zum Herstellen einer Zubereitung nach der Erfindung, gekennzeichnet durch die Arbeitsschritte:
- Bereitstellen einer Trägerschicht (1),
 - Beschichten dieser Trägerschicht (1) mit wenigstens einer Wirk- und/oder Hilfsstoff enthaltenden aktiven Schicht (2) unter Ausbildung eines Laminats,
 - Trocknen des Laminats,
 - Applizieren eines zur Erzielung einer vorgebbaren Freisetzungskinetik erforderlich modulierbaren Dicken- und/oder Breitenprofils in der Längenerstreckung des Laminats,
 - Ausbilden einer Applikationsform der Zubereitung durch Rollen oder Falten,
 - Endverpacken.
21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzielung eines gewünschten Freisetzungsprogrammes nach der Applikation Teile der Wirk- und/oder Hilfsstoffschicht (2) in der Längserstreckung des Laminats entfernt oder zusätzlich hinzugefügt werden.

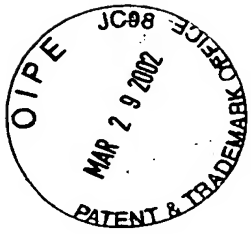
THIS PAGE BLANK (USPTO)

22. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß dem Laminat weitere aktive Schichten (3, 4) hinzukaschiert werden.
23. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung in ein Substrat (5) eingebettet wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Z u s a m m e n f a s s u n g

Eine Wirk- und/oder Hilfsstoff(e) enthaltende Zubereitung für die zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis steuerbare Freisetzung dieser Stoffe, enthaltend mindestens zwei Schichten (1, 2) in gerollter oder gefalteter Form, ist dadurch gekennzeichnet, daß a) die erste Schicht mindestens einen Wirk- oder Hilfsstoff enthält, zumindest abschnittsweise durchgehend ist und mindestens einer der Parameter Dicke, Breite und Konzentration des Wirk- bzw. Hilfsstoffs dieser Schicht nicht konstant ist, und daß b) die zweite Schicht durchgehend ist und eine geringere Feuchtigkeitsdurchlässigkeit als die erste Schicht besitzt.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/22947 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70** Meckenheim (DE). **KRUMME, Markus** [DE/DE]; Ir-
licher Strasse 14, 56567 Neuwied (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/09061** (74) **Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10. 50389
Wesseling (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:
16. September 2000 (16.09.2000) (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch** (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
199 46 822.2 30. September 1999 (30.09.1999) DE **Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE). (88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:** 11. Oktober 2001
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **VON FALKEN-
HAUSEN, Christian** [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** PREPARATION CONTAINING ACTIVE INGREDIENTS AND/OR AUXILIARY AGENTS WITH A CONTROLLED
RELEASE OF THESE SUBSTANCES AND THE USE AND PRODUCTION OF THE SAME

(54) **Bezeichnung:** WIRK- UND/ODER HILFSSTOFFE ENTHALTENDE ZUBEREITUNG MIT STEUERBARER FREISET-
ZUNG DIESER STOFFE, SOWIE IHRE VERWENDUNG UND HERSTELLUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to a preparation, containing one or several active ingredients and/or auxiliary agents, which
permits a time-controlled and/or dosage-controlled release of these substances. Said preparation comprises at least two layers (1, 2)
in rolled or folded form. The preparation is characterised in that a) the first layer contains at least one active ingredient or auxiliary
agent, is at least partially continuous and at least one of the parameters thickness, width and concentration of the active ingredient
or auxiliary agent of this layer is not constant and that b) the second layer is continuous and is less permeable to humidity than the
first layer.

(57) **Zusammenfassung:** Eine Wirk- und/oder Hilfsstoff(e) enthaltende Zubereitung für die zeitlich und/oder hinsichtlich der Do-
sis steuerbare Freisetzung dieser Stoffe, enthaltend mindestens zwei Schichten (1, 2) in gerollter oder gefalteter Form, ist dadurch
gekennzeichnet, daß a) die erste Schicht mindestens einen Wirk- oder Hilfsstoff enthält, zumindest abschnittsweise durchgehend ist
und mindestens einer der Parameter Dicke, Breite und Konzentration des Wirk- bzw. Hilfsstoffs dieser Schicht nicht konstant ist,
und daß b) die zweite Schicht durchgehend ist und eine geringere Feuchtigkeitsdurchlässigkeit als die erste Schicht besitzt.

WO 01/22947 A3

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/22947 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**

Meckenheim (DE). KRUMME, Markus [DE/DE]; Ir-
licher Strasse 14, 56567 Neuwied (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/09061**

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. September 2000 (16.09.2000)

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:
199 46 822.2 ✓ 30. September 1999 (30.09.1999) **DE**

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **VON FALKEN-
HAUSEN, Christian** [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PREPARATION CONTAINING ACTIVE INGREDIENTS AND/OR AUXILIARY AGENTS WITH A CONTROLLED
RELEASE OF THESE SUBSTANCES AND THE USE AND PRODUCTION OF THE SAME

(54) Bezeichnung: WIRK- UND/ODER HILFSSTOFFE ENTHALTENDE ZUBEREITUNG MIT STEUERBARER FREISET-
ZUNG DIESER STOFFE, SOWIE IHRE VERWENDUNG UND HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to a preparation, containing one or several active ingredients and/or auxiliary agents, which
permits a time-controlled and/or dosage-controlled release of these substances. Said preparation comprises at least two layers (1, 2)
in rolled or folded form. The preparation is characterised in that a) the first layer contains at least one active ingredient or auxiliary
agent, is at least partially continuous and at least one of the parameters thickness, width and concentration of the active ingredient
or auxiliary agent of this layer is not constant and that b) the second layer is continuous and is less permeable to humidity than the
first layer.

(57) Zusammenfassung: Eine Wirk- und/oder Hilfsstoff(e) enthaltende Zubereitung für die zeitlich und/oder hinsichtlich der Do-
sis steuerbare Freisetzung dieser Stoffe, enthaltend mindestens zwei Schichten (1, 2) in gerollter oder gefalteter Form, ist dadurch
gekennzeichnet, daß a) die erste Schicht mindestens einen Wirk- oder Hilfsstoff enthält, zumindest abschnittsweise durchgehend ist
und mindestens einer der Parameter Dicke, Breite und Konzentration des Wirk- bzw. Hilfsstoffs dieser Schicht nicht konstant ist,
und daß b) die zweite Schicht durchgehend ist und eine geringere Feuchtigkeitsdurchlässigkeit als die erste Schicht besitzt.

WO 01/22947 A2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Wirk- und/oder Hilfsstoff enthaltend Zubereitung mit steuerbarer Freisetzung dieser Stoffe, sowie ihre Verwendung und Herstellung.

Die Erfindung betrifft Wirk- und/oder Hilfsstoffe enthaltende Zubereitungen zur zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis steuerbaren Freisetzung dieser Stoffe, wobei die Zubereitungen mindestens zwei Schichten in gerollter oder gefalteter Form enthalten.

Wirkstoff enthaltende Zubereitungen beliebiger Darreichungsform geben ihren Wirkstoff in der Regel durch Diffusion bzw. Zerfall ab, woraus in der Regel eine nicht-lineare Freisetzungskinetik resultiert. Ausführungsformen solcher Systeme können als orale, rektale oder vaginale Darreichungsformen, erforderlichenfalls auch als Implantate appliziert werden.

Eine häufige Anforderung an die Applikationsform stellt dabei die lineare Wirkstofffreisetzung aus der Zubereitung dar. Es kann aber auch wünschenswert sein, das Freisetzungsprofil entsprechend spezifischen Anforderungen an eine Therapieform beliebig zu modulieren. Zubereitungen für solche kontrollierte oder gesteuerte, beispielsweise lineare, Wirkstoffabgabe sind zumeist kompliziert im Aufbau und teuer in der Herstellung.

Aus dem Stand der Technik sind eine Anzahl von Wirk- und Hilfsstoff enthaltende Zubereitungen insbesondere mit retardierender Freigabe der Inhaltsstoffe bekannt.

DE 43 41 442 beschreibt eine orale Darreichungsform, welche aus einer zentralen, Wirkstoff enthaltenden, nicht erodierbaren Schicht und einer weiteren, diese Schicht ummantelnden, weitgehend wirkstofffreien, erodierbaren Schicht be-

st ht. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch passive Diffusion aus der zentralen Schicht, welche dem Freisetzungsmedium mit einer definierten Fläche ausgesetzt ist. Die Verminderung der durch Diffusion pro Zeiteinheit freigesetzten Wirkstoffmenge wird durch zusätzlich aus der Mantelschicht infolge Erosion freiwerdender Kernflächen freigesetzten Wirkstoff kompensiert. Das Prinzip der Bereitstellung neuer, "unverbrauchter" Oberflächen mittels Erosion weitgehend wirkstofffreier Deckschichten ermöglicht durch gezielte Wahl von Kern- bzw. Mantelschichtgeometrien eine weitgehende Modulation der Freisetzungskinetik. Der Kern der Erfindung des vorgenannten Dokumentes umfaßt demnach das sukzessive Bereitstellen neuer Oberflächen von wirkstoffhaltigen Schichten.

US 3,625,214 beschreibt eine flächenhafte, spiralförmig aufgerollte Darreichungsform, welche zwei Schichten umfaßt, wobei die nach außen gewandte Schicht eine in Wasser lösliche, jedoch impermeable, wirkstofffreie Folie ist, welche mit einer nach innen gewickelten, wasserlöslichen und Wirkstoff enthaltenden Matrix beschichtet ist, wobei diese Matrix längs ihrer Ausdehnung ein Dickenprofil aufweisen kann.

Wenn diese Darreichungsform einer Körperflüssigkeit ausgesetzt wird, so erodiert bzw. löst sich die äußere Schicht und legt infolgedessen wirkstoffhaltiges Matrixmaterial frei. Dieses löst sich in der Körperflüssigkeit und setzt damit Wirkstoff frei. Infolge der spiralförmigen Aufwicklung werden innere Bereiche verzögert freigelegt, wodurch eine retardierende Wirkstofffreisetzung erfolgt, die durch unterschiedliche Dicken der wirkstoffhaltigen Matrix dosismoduliert ausgeprägt sein kann. Die Steuerung der Wirkstofffreisetzung erfolgt hier also zeitlich durch das Freilegen neuer Oberflächen und hinsichtlich der Dosis durch unterschiedliche Dicken der wirkstofftragenden Schicht.

DE 197 15 794 C1 b schreibt in laminare Arzneiform und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Die Erfindung zur kontrollierten Wirkstoffabgabe umfaßt spiralförmig aufgerollte oder gefaltete Schichten auf einer Polymerfolie, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält. Die Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die äußere, den Verdauungssäften zugängliche Oberflächen der wirkstoffhaltigen Polymerfolie im aufgerollten oder gefalteten Zustand höchstens 25% ihrer gesamten Oberfläche beträgt und die aufgerollten oder gefalteten Schichten so aneinander haften, daß die laminare Arzneiform im Freigabetest nach USP 23, Methode A, Apparat 2, bei 37°C und 50 Upm im künstlichen Magensaft ihre spiralförmig aufgerollte oder gefaltete Form über mindestens eine Stunde beibehält und wenigstens 30% des enthaltenen Wirkstoffs im aufgerollten oder gefalteten Zustand freigesetzt werden.

US 4,767,627 beschreibt eine wirkstoffliefernde Zubereitung mit verlängerter Verweilzeit im Magen, die eine flächenhafte Ausgestaltung eines erodierbaren Polymers umfaßt, welches einen darin enthaltenen Wirkstoff über eine kontrollierte, vorherbestimmbare und verlängerte Zeitdauer freisetzt.

US 4,268,497 beschreibt eine Zubereitung zur oralen Verabreichung in der Veterinärmedizin, die ein Medikament in einer erodierbaren Folie enthält. Die Folie weist eine erste Form auf, die eine orale Verabreichung ermöglicht, und eine zweite Gestalt im Magen, durch die sie zurückgehalten wird.

Ausgehend vom vorgenannten Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Applikationsform für eine Wirkstoff enthaltende Zubereitung anzugeben, die weniger kompliziert in der Herstellung ist und mit einfachen sowie kostengünstigen Mitteln eine beliebig modulierbare Freisetzung ermöglicht.

Zur Lösung der Aufgabe wird vorgeschlagen, daß eine Zubereitung, welche die im Oberbegriff des Hauptanspruchs genannten Merkmale aufweist, erfindungsgemäß in der ersten Schicht mindestens einen Wirk- oder Hilfsstoff enthält, und daß diese Schicht zumindest abschnittsweise durchgehend ist, und daß mindestens einer der Parameter Dicke, Breite und Konzentration des Wirk- bzw. Hilfsstoffs dieser Schicht nicht konstant ist. Außerdem sind die erfindungsgemäßen Zubereitungen dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Schicht durchgehend ist und eine geringere Feuchtigkeitsdurchlässigkeit als die erste Schicht aufweist.

Danach betrifft die Erfindung eine Wirk- und/oder Hilfsstoffe enthaltende Zubereitung mit den genannten Merkmalen, zur zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis steuerbaren Freisetzung dieser Stoffe, wobei diese Zubereitung mindestens zwei Schichten (1, 2) in gerollter oder gefalteter Form enthält.

Die Trägerschicht (1) kann entweder in ihrer gesamten Länge von einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht (2) bedeckt sein, sie kann in Längsrichtung aber auch wirkstofffreie Bereiche aufweisen, so daß sich wirkstoffhaltige und wirkstofffreie Bereiche in Abständen abwechseln. Ferner kann die Trägerschicht in ihrer Längsrichtung auch Bereiche mit Matrixschichten aufweisen, welche unterschiedliche Wirk- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Besonders vorteilhaft sind Ausführungsformen, welche mindestens eine durchgehend und im wesentlichen feuchtigkeits- und undurchlässige Schicht aufweisen. Auch diese Schicht kann, wenn dies vorteilhaft erscheint, Wirkstoffe oder Hilfsstoffe enthalten, oder beides zusammen.

Durch diese feuchtigkeitsundurchlässige Schicht hindurch erfolgt die Diffusion von Wasser oder Körperflüssigkeiten - und der damit verbundene Abbau der Schicht durch Erosion, Auflösen etc. - langsamer, als dies bei den wirkstoffhaltigen Schichten der Fall ist, so daß bei letzteren der Abbau der Schicht und damit die Wirkstofffreisetzung schneller eintritt.

Eine weitere Ausgestaltung sieht vor, daß wenigstens eine der Schichten (2) des Laminats in Körperflüssigkeit löslich beziehungsweise erodierbar ist, und eine andere Schicht (1) weniger gut löslich oder schwerer erodierbar, oder sogar unlöslich beziehungsweise nicht erodierbar ist.

Dabei ist zu beachten, daß zwischen Löslichkeit bzw. Abbaubarkeit einerseits und der Dicke des Materials andererseits eine Wechselbeziehung besteht. So kann ein weitgehend unlösliches Material verhältnismäßig dünn ausgestaltet sein, während andererseits bei der Verwendung von feuchtigkeitsdurchlässigen, leichter löslichen, erodierbaren oder bioabbaubaren Materialien die Schichten entsprechend dicker sein müssen.

Üblicherweise ist die Wirkstoffkonzentration im Längsverlauf der wirkstoffhaltigen Schicht überall gleich groß. Jedoch kann es von Vorteil sein, wenn entsprechend einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung die Konzentration des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe in Bezug auf die Längserstreckung der wirkstoffhaltigen Schicht (n) unterschiedlich hoch ist. Die Konzentrationsunterschiede können dabei vorzugsweise in Form eines Konzentrationsgradienten ausge-

staltet sein, oder in Form ein s andersartig variablen Konzentrationsprofils.

Weiterhin kann von dem Merkmal Gebrauch gemacht sein, daß wenigstens eine Schicht haftklebend ist.

Die Wirkstoffschicht, auch als Matrix bezeichnet, kann über ihre gesamte Länge eine einheitliche Dicke aufweisen, wobei dann die Breite dieser Schicht über die Ausdehnung in Längsrichtung variieren kann. Daraus ergibt sich dann das sogenannte Breitenprofil.

In einer Ausführungsform der Erfindung kann bei einem aufgerollten Laminat die außen liegende Schicht wirk- und/oder hilfsstoffhaltig sein.

Es kann aber auch in einer anderen Ausführungsform eine haftklebende, flüssigkeitslösliche Wirkstoffschicht auf der Innenseite der Wicklung vorgesehen sein, so daß dadurch die weitgehend wirkstofffreie Trägerschicht eine frühzeitige Wirkstoffabgabe verhindert. Wird diese spiralförmig aufgerollte Zubereitung einer Körperflüssigkeit ausgesetzt, so löst sich der wirkstoffhaltige Kleber und entrollt das System partiell. Entsprechend der jeweils momentan freiliegenden Fläche kann dann Wirkstoff durch Diffusion oder Lösung aus der Schicht in die Körperflüssigkeit übertreten. Das Freisetzungsprofil wird damit durch die Geometrie der Wirkstoffschicht gesteuert. Dabei werden durch langsames Entrollen des Systems sukzessiv neue wirkstoffhaltige Flächen freigelegt, so daß sich das Freisetzungsprofil aus Schichtgeometrie und Entrollgeschwindigkeit ergibt.

Bei einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung kann die Maßnahme vorgesehen sein, daß sich die wirkstoffhaltige Schicht auf der Außenseite der Spirale befindet, während die Innwicklung durch die Trägerschicht gebildet wird.

Vorteil dieser Ausführungsform ist die Initialdosis, welche durch die wirkstoffhaltige Außenwicklung bereitgestellt wird.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß Schichtbereiche mit Wirk- und/oder Hilfsstoffen vorhanden sind, die hinsichtlich ihrer Inhaltsstoffe beziehungsweise deren Löslichkeits-, Klebkraft- oder Erosionseigenschaften unterschiedlich sind.

Damit kann das Freisetzungsprofil zusätzlich weiter moduliert und insbesondere dabei dosismoduliert aufgeprägt werden. Die Steuerung der Wirkstofffreisetzung erfolgt bei dieser Ausgestaltung in zeitlich folgenden "Schüben" durch das Freilegen unterschiedlicher Oberflächen mit unterschiedlichen Wirk- und Hilfsstoffen.

Die Erfindung gestattet damit die Freisetzung unterschiedlicher Wirkstoffe mit differierender Freisetzungskinetik. Beispielsweise kann die Wirkstoffschicht durch zwei unterschiedliche Wirkstoffe tragende Bereiche gebildet sein, wobei einer dieser Bereiche eine gepulste Abgabe bereitstellt, während ein anderer Bereich eine kontinuierliche Wirkstoffabgabe ermöglicht.

Die Erfindung umfaßt weiter die Möglichkeit, daß das flächenförmig vorliegende Laminat auf einen Wickelkern aufgewickelt wird, welcher nach Beendigung der Wickelung entfernt wird, so daß eine zentrale Aussparung entsteht. Diese kann einen Durchmesser von 0,5 bis 30 mm aufweisen, bevorzugt 1 bis 10 mm, besonders bevorzugt 2 bis 5 mm.

Weiterhin kann aber auch der Wickelkern als Bestandteil der Zubereitung im System verbleiben, wobei dieser Wickelkern kompakt oder hohl, als Ring vorliegend ausgeprägt sein, einen Wirkstoff enthalten oder weitgehend wirkstofffrei ausgeführt sein kann. Darüber hinaus kann die Breite des Wick-

kelkerns die maximal Breite des Laminats überschreiten. Der Durchmesser dieses Wickelkerns liegt bei 0,5 mm bis 30 mm, bevorzugt bei 1 bis 10 mm und besonders bevorzugt bei 2 bis 5 mm.

Die Wirkstofffreisetzung kann über Diffusion und/oder Lösen des Wirkstoffes aus einer in sauren und/oder basischen Milieu weitgehend unlöslichen Wirkstoffschicht erfolgen, oder durch Zerfall oder Lösung einer in sauren und/oder basischen Milieu löslichen Wirkstoffschicht.

Für eine Ausprägung eines vorgegebenen Wirkstofffreisetzungssprofils kann es von Vorteil sein, daß die Dicke einer Schicht im Bereich zwischen 1 µm und 500 µm liegt, bevorzugt zwischen 5 µm und 150 µm, besonders bevorzugt zwischen 10 µm und 30 µm. Die Breite einer wirkstoffhaltigen Schicht kann im Bereich zwischen 1 mm und 50 mm liegen, bevorzugt zwischen 1 mm und 30 mm, besonders bevorzugt zwischen 10 mm und 30 mm.

Für die Erfindung kann es weiterhin von Vorteil sein, wenn die Fläche der Wirkstoffschicht, bezogen auf die Trägerschicht, im Bereich zwischen 1 und 99% liegt, bevorzugt zwischen 10 und 80%, besonders bevorzugt zwischen 30 und 70%. Die abgewickelte Länge des Gesamtsystems kann vorteilhaft im Bereich zwischen 5 mm und 300 mm liegen, bevorzugt zwischen 10 mm und 200 mm, besonders bevorzugt zwischen 10 mm und 50 mm.

Hinsichtlich des Freisetzungssprofils sind solche Ausführungsformen der Erfindung besonders bevorzugt, welche sich durch einen linearen Freisetzungsverlauf auszeichnen. Des weiteren sind Ausführungsformen besonders bevorzugt, welche die Fähigkeit zur Freisetzung einer Initialdosis aufweisen.

Die Initialdosis kann beispielsweise durch in wirksame haltige Ausenwicklung bereitgestellt werden.

Es kann auch von Vorteil sein, wenn die erfindungsgemäßen gerollten oder gefalteten Zubereitungen an den Seiten, die den Längsseiten der jeweiligen Schichten entsprechen, mit zusätzlichen Abdeckschichten versehen werden. Dadurch wird ein Schutz gegenüber dem Angriff von Wasser oder Körperflüssigkeiten geschaffen. Vorzugsweise enthalten diese seitlichen Abdeckschichten im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässige Materialien.

Zur Herstellung geeigneter Darreichungsformen werden die erfindungsgemäßen aufgerollten oder gefalteten Zubereitungen vorzugsweise in ein Substrat eingebettet, welches aus einem im sauren oder basischen Milieu löslichen Stoff bestehen kann, beispielsweise in Form von Hart- oder Weichgelatinekapseln.

Eine Verwendung der Zubereitung nach der Erfindung ist zur steuerbaren Freisetzung von Wirkstoff im Magensaftbereich vorgesehen. Sie kann jedoch auch zur steuerbaren Freisetzung von Wirkstoff im Gastrointestinaltrakt, insbesondere im Dünndarm vorgesehen sein. Ein solcher Unterschied ergibt sich in an sich bekannter Art in Abhängigkeit vom pH-Wert der Körperflüssigkeit einerseits im sauren Bereich des Magens, oder andererseits im neutralen oder basischen Bereich des Dünndarms. Vorzugsweise dient die Zubereitung zur beliebig modulierbaren Steuerung und insbesondere zur linearen Steuerung der Wirkstofffreisetzung. Schließlich kann die Freisetzung von Wirkstoff auch im Dickdarm vorgesehen sein.

Schließlich kann die Zubereitung zur steuerbaren Freisetzung von Wirkstoff und Hilfsstoff, beispielsweise in Form

eines Formlings wie Zäpfchen, im Anal- oder vaginalen Bereich Verwendung finden, oder auch als Implantat.

Geeignete Wirkstoffe finden sich in den Wirkstoffgruppen der Parasympatholytika (zum Beispiel Scopolamin, Atropin, Berlactyzin), der Cholinergika (z.B. Physostigmin, Nicotin), der Neuroleptika (z.B. Chlorpromazin, Haloperidol), der Monoaminoxidasehemmer (z. B. Tranylcypromin, Selegilin), der Sympathomimetika (z. B. Ephedrin, D-Norpseudoephedrin, Salbutamol, Fenfluramin), der Sympatholytika und Antisymphotonika (z. B. Propanolol, Timolol, Bupranolol, Clonidin, Dihydroergotamin, Naphazolin), der Anxiolytika (z. B. Diazepam, Triazolam), der Lokalanästhetika (z. B. Lidocain), der zentralen Analgetika (z. B. Fentanyl, Sufentanil), der Antirheumatika (z. B. Indomethacin, Piroxicam, Lornoxicam), der Koronartherapeutika (z. B. Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat), der Östrogene, Gestagene und Androgene, der Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Clemastin, Terfenadin), der Prostaglandinderivate, der Vitamine (z. B. Vitamin E, Cholecalciferol), der Cytostatika und der herzwirksamen Glykoside wie beispielsweise Digitoxin und Digoxin.

Als Bestandteile im Grundmaterial der Wirkstoff enthaltenen Schichten können dabei Polymere wie Polyisobutylen, Ester des Polyvinylalkohols, Polyacryl-, Polymethacryl- und Polymethylmethacrylsäure und deren Derivate, Naturkautschuk, Styrol, Isopren und Styrol-Butadien-Polymerisate oder Siliconpolymere, Harzbestandteile wie gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffharze, Derivate des Abietylalkohols und des β -Pinens, Weichmacher wie Phthalsäureester, Triglyceride und Fettsäuren, sowie eine Reihe weiterer, dem Fachmann bekannter Stoffe Verwendung finden.

Für die als unlöslich ausgeführten Schichten sind mehrere, insbesondere für pharmazeutische Produkte akzeptable Materialien grundsätzlich geeignet: Polyvinylalkohol, Styrol-Dien-Blockcopolymere, Polyurethane, Polyvinylchlorid, Polymethacrylate, Polyacrylat, Polymethylacrylat, Polymethylmethacrylat und Derivate, Polyolefine sowie Polyester, um nur einige Beispiele zu nennen.

Ein Verfahren zum Herstellen einer Zubereitung nach der Erfindung ist gekennzeichnet durch die im Anspruch 20 aufgezählten Arbeitsschritte. Eine Ausgestaltung des Verfahrens sieht vor, daß zur Erzielung eines gewünschten Freisetzungsprogrammes nach der Applikation Teile der Wirk- und/oder Hilfsstoffschicht in der Längserstreckung des Laminats entfernt oder zusätzlich hinzugefügt werden. Auch können dem Laminat weitere aktive Schichten hinzukaschiert werden. Schließlich sieht ein letzter Schritt des Verfahrens vor, daß die Zubereitung in ein Substrat eingebettet wird.

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachstehenden Erläuterung einiger in den Zeichnungen schematisch dargestellter Ausführungsbeispiele.

Dabei zeigen die Figuren I a/b, Figur II a-g, die Figuren III und IV, die Figur V a/b sowie die Figuren VI a/b jeweils in Seitenansicht oder in Draufsicht erfindungsgemäße Zubereitungen in einem diese Zubereitungen enthaltenden Substrats.

Die Ausführungsform gemäß Fig. Ia zeigt eine haftklebende, wasserlösliche Wirkstoffschicht (2) auf der Wicklungs-Innenseite, wobei die wirkstofffreie Trägerschicht (1) eine frühzeitige Wirkstoffabgabe verhindert.

Wird diese aufgerollte Zubereitung Körperflüssigkeiten aus-

gesetzt, so löst sich der wirkstoffhaltige Kleber und entrollt das System partiell. Dabei kann entsprechend der jeweils freiliegenden Fläche Wirkstoff durch Diffusion oder Lösung aus der Schicht (2) in die Körperflüssigkeit übertreten. Das Freisetzungsprofil wird damit durch die Geometrie der Wirkstoffschicht gesteuert, wobei durch langsames Entrollen des Systems sukzessiv neue wirkstoffhaltige Flächen freigelegt werden und sich das Freisetzungsprofil aus Schichtgeometrie und Entrollgeschwindigkeit ergibt.

Gemäß Fig. I befindet sich die wirkstoffhaltige Schicht (2) auf der Außenseite der Spirale, während die Innenwicklung durch die Trägerschicht gebildet wird. Vorteil dieser Ausführungsform ist die Initialdosis, welche durch die wirkstoffhaltige Außenwicklung bereitgestellt wird.

Die Figuren II a, d, f, g zeigen jeweils unterschiedliche Ausführungsformen des teilentrollten Systems in Draufsicht, während die Figuren II d, c, e die Ausführungsformen in Seitenansicht darstellen.

Das System gemäß Fig. II a, b ermöglicht eine zeitlich gepulste Wirkstoffabgabe, während die Ausführungsformen II d, e ein moduliertes An- bzw. Abswellen der Abgabe zur Folge haben.

Fig. II f betrifft eine Ausprägung, welche ein langsames An- bzw. Abfluten des Wirkstoffs bereitstellt. Fig. II g zeigt eine andere Ausführungsform, bei welcher eine konstante Wirkstoffabgabe bereitgestellt wird, wie sie in der Pharmazie als Freisetzung nullter Ordnung bekannt ist.

Die Erfindung gestattet darüber hinaus die Freisetzung unterschiedlicher Wirkstoffe mit differierender Freisetzungskinetik. Beispielsweise zeigt Figur III eine Ausführung dieser Art, wobei die Wirkstoffschicht durch zwei unterschiedliche, Wirkstoffe tragende Bereiche (Fig. III, 2,3)

gebildet wird und in diesem Fall der Bereich 2 eine gepulste Abgabe bereitstellt, während Bereich 3 eine kontinuierliche Wirkstoffabgabe ermöglicht.

Die Ausführungsform in Fig. IV umfaßt ebenfalls zwei Bereiche: Der Bereich 2 ist hierbei als wirkstoffhaltiger, wasserlöslicher Kleber ausgeführt, Bereich 3 hingegen als weitgehend wirkstofffreier oder wirkstoffhaltiger, jedoch wasserunlöslicher Dichtbereich. Hierbei übernimmt der wasserunlösliche Dichtbereich an den Rändern eine Schutzfunktion, denn ohne diese Barriere würde im ausgerollten Zustand über die Seiten frühzeitig Wirkstoff freigesetzt werden. Die Stabilität der aufgerollten Zubereitung wird in diesem Fall durch den zentral aufgetragenen Kleber im Bereich 2 und nur unwesentlich durch den Barrierebereich erzeugt. Hierbei wird sichergestellt, daß Wirkstoff ausschließlich über die abgerollten, freigelegten Flächen freigesetzt wird. Vorstellbar ist aber auch, daß zu diesem Zweck die Stirnflächen eines aufgerollten Systems langsam löslich verklebt oder versiegelt werden.

Weiterhin kann von Vorteil sein, eine weitere Schicht, welche beispielsweise die haftklebenden Eigenschaften übernimmt, in das System aufzunehmen.

Fig. V a, e zeigt ein Beispiel dieser Ausführungsform. In Drauf- beziehungsweise Seitenansicht. Dabei kann diese Schicht wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei, in Wasser löslich oder unlöslich ausgeführt sein.

Fig. VI a, b zeigt in Auf- beziehungsweise Seitenansicht die erfindungsgemäße Zubereitung in einem diese Zubereitung enthaltenden Substrat 5, welche aus einem im sauren und/oder basischen Milieu löslichen Stoff besteht. Eine derartige Ausprägung der Erfindung kann von Vorteil sein, sofern die Trägerschicht erodierbar oder in Wasser

löslich ist. Darüber hinaus kann die haftklebende Schicht unlöslich sein.

Die Figur VI zeigt das die erfindungsgemäße Zubereitung eindeckende Substrat 5 in Draufsicht (VI a) beziehungsweise in Seitenansicht (VI b). Die Zubereitung kann als Hart- beziehungsweise Weichgelatine kapsel ausgeführt sein, sie kann aber auch in Zäpfchenform vorliegen.

Die Erfindung ist unkompliziert auszuführen und löst in optimaler Weise die eingangs gestellte Aufgabe.

A N S P R Ü C H E

1. Wirk- und/oder Hilfsstoff(e) enthaltende Zubereitung für die zeitlich und/oder hinsichtlich der Dosis steuerbare Freisetzung dieser Stoffe, enthaltend mindestens zwei Schichten (1, 2) in gerollter oder gefalteter Form, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) die erste Schicht mindestens einen Wirk- oder Hilfsstoff enthält, zumindest abschnittsweise durchgehend ist und mindestens einer der Parameter Dicke, Breite und Konzentration des Wirk- bzw. Hilfsstoffs dieser Schicht nicht konstant ist, und daß
 - b) die zweite Schicht durchgehend ist und eine geringere Feuchtigkeitsdurchlässigkeit als die erste Schicht besitzt.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils in Längsrichtung der Trägerschicht (1) wirkstoffhaltige Bereiche einer Matrixschicht (2) mit wirkstofffreien Bereichen der Trägerschicht (1) in Abständen abwechseln.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine durchgehende und im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässige Schicht aufweist.
4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässige Schicht einen oder mehrere Wirkstoffe und / oder Hilfsstoffe enthält.
5. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine der Schichten (2) des Laminats in Körperflüssigkeit lös-

lich beziehungsweise erodierbar ist, und eine andere Schicht (1) weniger gut löslich oder schwerer erodierbar, oder sogar unlöslich beziehungsweise nicht erodierbar ist.

6. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe in Bezug auf die Längserstreckung der wirkstoffhaltigen Schicht(en) unterschiedlich hoch ist, vorzugsweise in Form eines Konzentrationsgradienten oder eines andersartig variablen Konzentrationsprofils.
7. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine Schicht, insbesondere die Matrixschicht (2), haftklebend ist.
8. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß beim spiralförmig aufgerollten Laminat die außenliegende Schicht (2) wirk- und/oder hilfsstoffhaltig ist.
9. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß beim spiralförmig aufgerollten Laminat die innenliegende Schicht (2) wirk- und/oder hilfsstoffhaltig ist.
10. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Schicht Bereiche mit Wirk- und/oder Hilfsstoffen aufweist, die sich hinsichtlich ihrer Löslichkeits-, Klebkraft- oder Erosionsigenschaften unterscheiden.

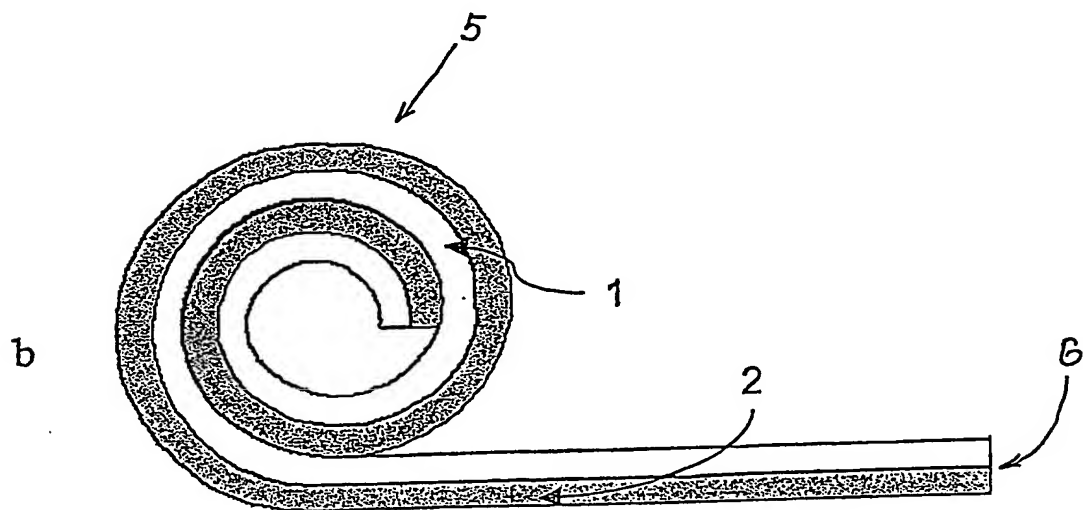
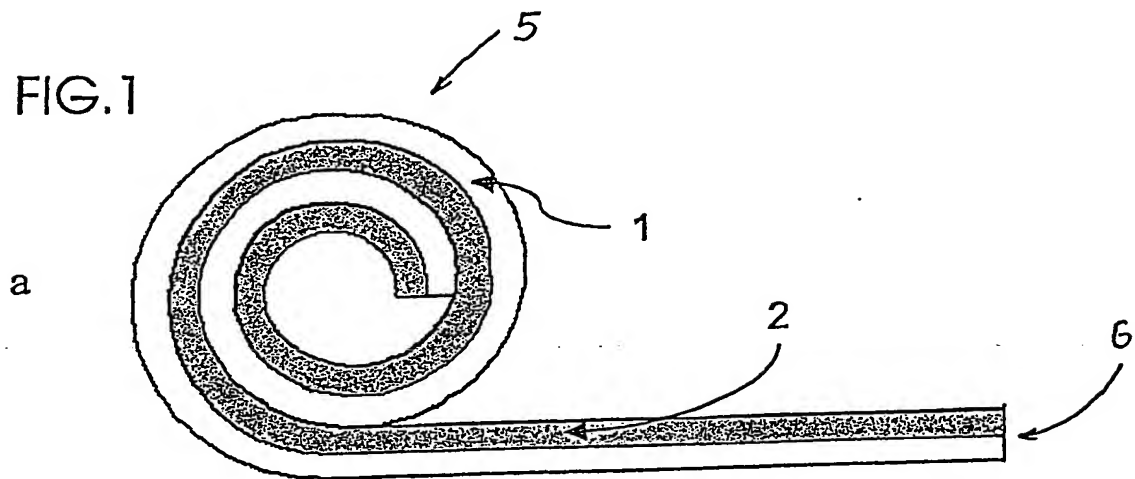
11. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei Ausbildung in Form eines Wickels einen Wickelkern aufweist, der wahlweise aus in Körperflüssigkeit löslichem oder unlöslichem Material besteht.
12. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß im Zentrum des Wickels eine röhrenförmige Aussparung von mindestens 0,5 mm Durchmesser ausgebildet ist.
13. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine lineare Wirkstofffreisetzung bewirkt.
14. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung die Freisetzung einer Initialdosis bewirkt.
15. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß diejenigen Seiten der spiralförmig aufgerollten oder gefalteten Zubereitung, welche den Längsseiten der jeweiligen Schichten entsprechen, mit zusätzlichen Abdeckschichten versehen sind, wobei diese Abdeckschichten vorzugsweise im wesentlichen feuchtigkeitsundurchlässige Materialien enthalten.
16. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung in ein Substrat (5) eingebettet ist, welches vorzugsweise aus einem im sauren oder basischen Milieu löslichen Stoff besteht.

17. Verwendung der Zubereitung beispielsweise in Form eines aufgerollten Formlings zur gesteuerten Freisetzung von Wirk- und/oder Hilfsstoff im Anal- oder Vaginalbereich oder als Implantat.
18. Verwendung der Zubereitung zur oralen Applikation zwecks Freisetzung von Wirk- und/oder Hilfsstoff im Gastrointestinaltrakt, insbesondere im Dünndarm oder Dickdarm.
19. Verwendung der Zubereitung zur oralen Applikation zwecks Freisetzung von Wirk- und/oder Hilfsstoff im Magensaftbereich.
20. Verfahren zum Herstellen einer Zubereitung nach der Erfindung, gekennzeichnet durch die Arbeitsschritte:
- Bereitstellen einer Trägerschicht (1),
 - Beschichten dieser Trägerschicht (1) mit wenigstens einer Wirk- und/oder Hilfsstoff enthaltenden aktiven Schicht (2) unter Ausbildung eines Laminats,
 - Trocknen des Laminats,
 - Applizieren eines zur Erzielung einer vorgebbaren Freisetzungskinetik erforderlich modulierbaren Dicken- und/oder Breitenprofils in der Längenerstreckung des Laminats,
 - Ausbilden einer Applikationsform der Zubereitung durch Rollen oder Falten,
 - Endverpacken.
21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzielung eines gewünschten Freisetzungsprogrammes nach der Applikation Teile der Wirk- und/oder Hilfsstoffschicht (2) in der Längserstreckung des Laminats entfernt oder zusätzlich hinzugefügt werden.

22. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß dem Laminat weitere aktive Schichten (3, 4) hinzukaschiert werden.
23. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung in ein Substrat (5) eingebettet wird.

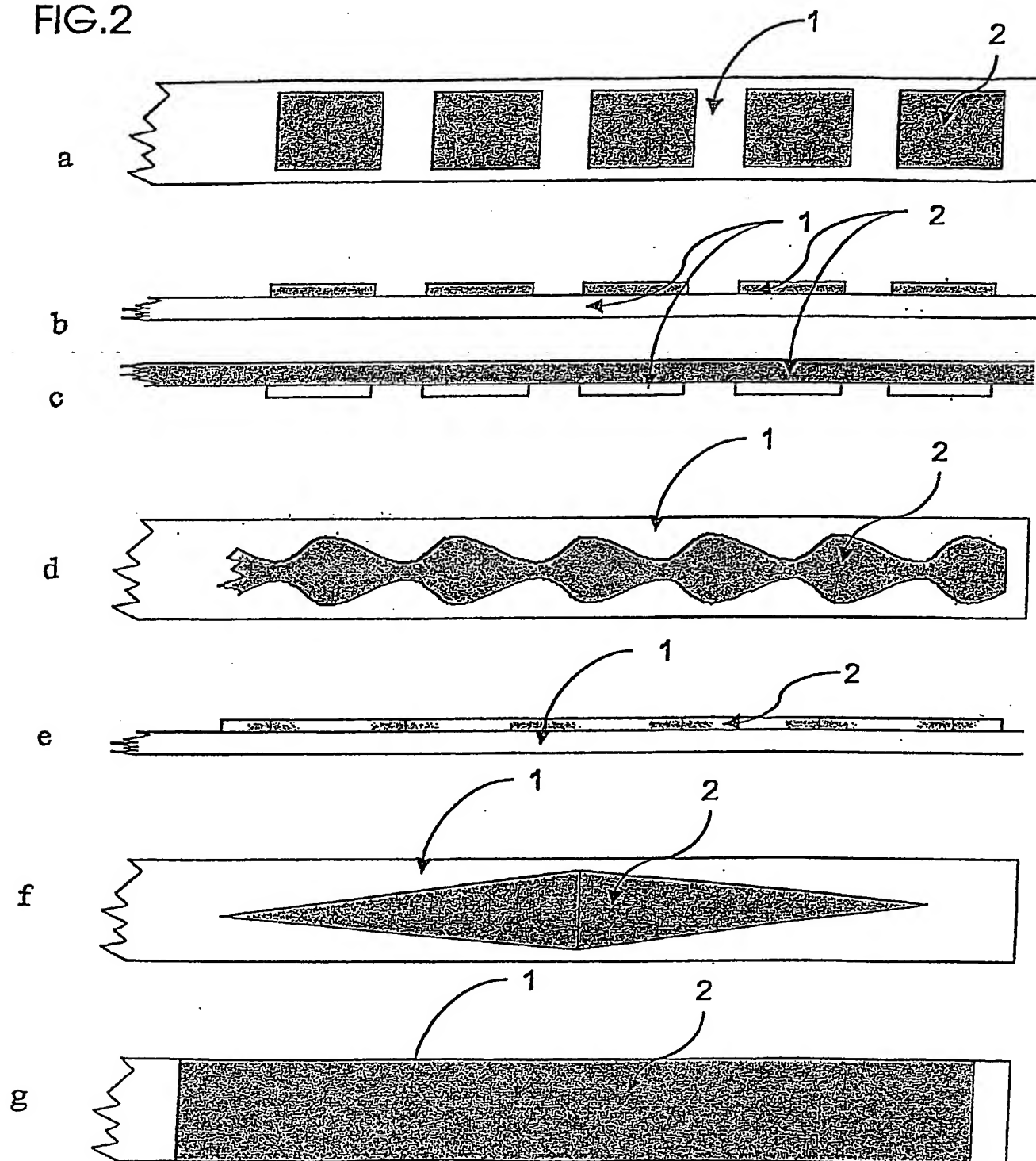
THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG.1



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG.2



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG.3

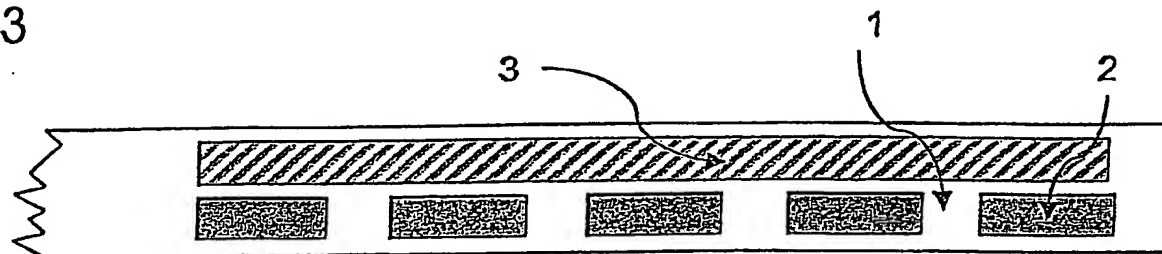
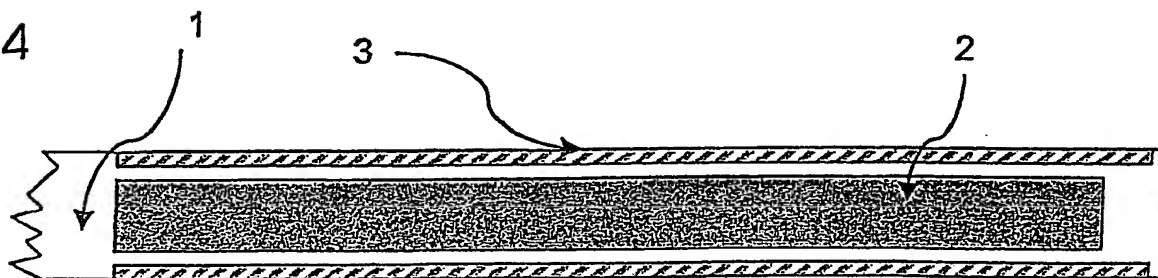
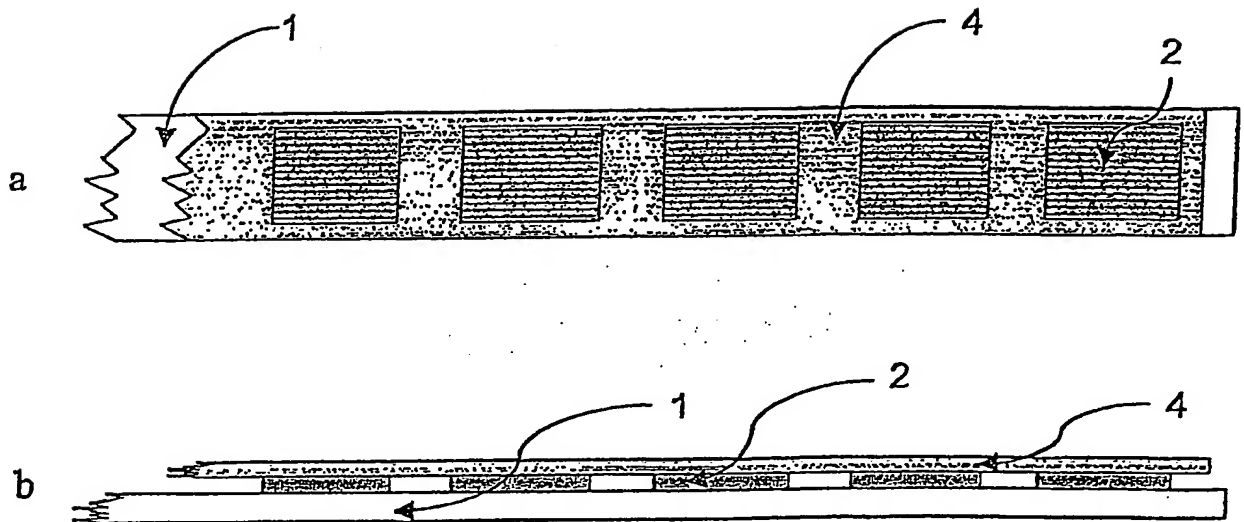


FIG.4



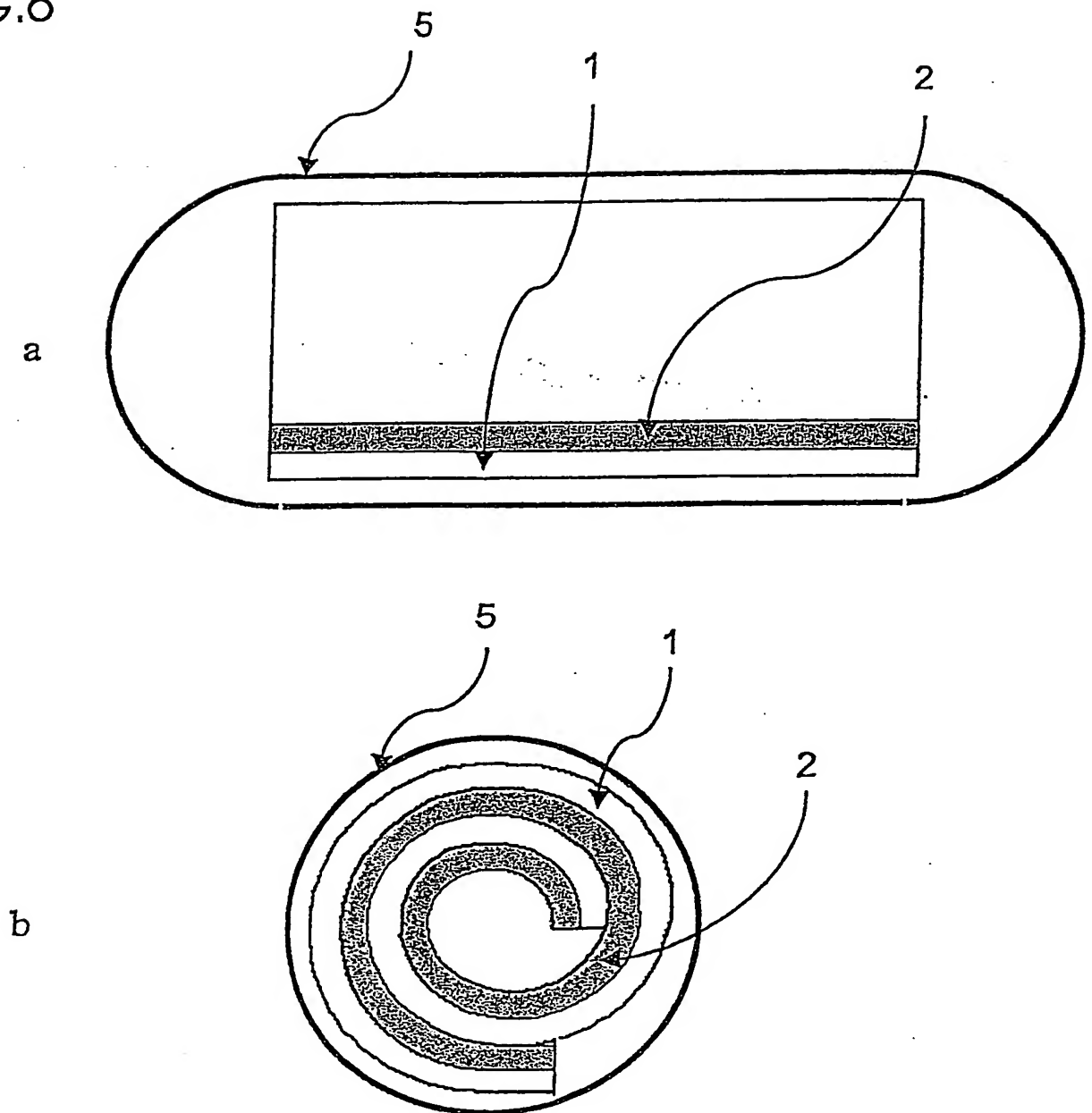
THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG.5



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG.6



THIS PAGE BLANK (USPTO)